T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ULUSAL TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN OLGULARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANI ORANI VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ OLGULARDA ETYOLOJİK DAĞILIM VE TEDAVİ ALTINDA İZLEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep DONBALOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ULUSAL TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN OLGULARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANI ORANI VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ OLGULARDA ETYOLOJİK DAĞILIM VE TEDAVİ ALTINDA İZLEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep DONBALOĞLU
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

ANKARA
2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin yürütülmesi ve düzenlenmesi sürecinde mesleki bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, her aşamada yol gösteren ve destek olan, sabırlı ve özverili çalışmayı öğreten eğitim ve tez danışman hocam Sayın Doç. Dr. Şenay Savaş Erdeve'ye, Endokrinoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Zehra Aycan'a ve Çocuk Endokrinoloji Eğitim Görevlisi Sayın Prof. Dr. Semra Çetinkaya'ya,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimleriyle bizlere katkıda bulunan ve her zaman yardımcı olan eğitim koordinatörümüz Sayın Prof. Dr. Saliha Şenel'e, tüm değerli hocalarımıza, başasistanlarımıza ve değerli uzmanlara,

Manevi desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Furkan Donbaloğlu'na,

Beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve çok değerli arkadaşım Dr. Hüseyin Kaya'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim canım annem Hasye Başçı ve canım babam Feyzi Başçı'ya, mesleki seçimime en büyük katkısı olan biricik abim Bilal Başçı'ya ve sevgili kız kardeşlerim Fatima Kümet, Ayşe Tarkan ve Selva Başçı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR ivv
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
TABLOLAR DİZİNİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1.Tiroid Bezi Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi 2
2.2.Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı 3
2.3. Konjenital Hipotiroidi (KK) 5
2.3.1 Konjenital Hipotiroidi Tanımı ve Önemi 5
2.3.2 Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi 5
2.3.3. Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi 6
2.3.3.1 Kalıcı Konjenital Hipotiroidi 8
2.3.3.1.1 Primer Kalıcı Konjenital Hipotiroidi 8
2.3.3.1.1.1 Tiroid Disgenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları) 8
2.3.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezine Bağlı Kalıcı Konjenital Hipotiroidi 9
2.3.3.1.1.3 TSH Direncine Bağlı Kalıcı Konjenital Hipotiroidi 10
2.3.3.1.2. Santral (Sekonder) Hipotiroidi 11
2.3.3.2 Geçici Konjenital Hipotiroidi 11
2.3.4. Konjenital Hipotiroidide Klinik Semptom ve Bulgular 13
2.3.5 Konjenital Hipotiroidi Tanısı 16
2.3.6 Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı 19
2.3.7 Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi 21
2.3.8 Konjenital Hipotiroidide Tedavi, İzlem Ve Prognoz 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 25
3.1.Antropometrik Ölçümler 26

3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi 26
3.3. Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi 28
3.4. İstatistiksel Yöntem 28
4.BULGULAR 29
4.1. Başvuruda Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri 29
4.2. Başvuruda Olguların Antropometrik Ölçümleri Ve Laboratuvar Özellikleri 36
4.3. Tanıda Konjenital Hipotiroidili Grupta Kinik Bulgular 38
4.4. Başvuruda Tanı Alan Konjenital Hipotiroidili Olgularda Tiroglobulin, TRB-Ab, İdrar İyot Düzeyleri ve Tiroid Bezi Görüntülemesi 39
4.5. Başvuruda Tanı Alan Konjenital Hipotiroidili Olgularda İzlem 45
5.TARTIŞMA 50
6.SONUÇLAR 64
KAYNAKLAR 73
EK 1. HASTA BİLGİ FORMU 82
EK 2. HASTA İZLEM FORMU 84
EK 3. ETİK KURUL ONAM FORMU 85
ÖZGEÇMİŞ 87

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASD	: Atriyal Septal Defekt
C/S	: Sezaryen
D1	: Tip 1 Deiyodinaz
D2	: Tip 2 Deiyodinaz
D3	: Tip 3 Deiyodinaz
DIT	: Diiyodotirozin
DUOXA2	: Dual Oksidaz Matürasyon Faktörü 2
DUOX2	: Dual Oksidaz 2
H_2O_2	: Hidrojen Peroksit
KH	: Konjenital Hipotiroidi
LT4	: Levotiroksin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
MIT	: Monoiyodotirozin
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
NIS	: Sodyum İyot Transporter
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PS	: Pulmoner Stenoz
rT_3	: Reverse Triiyodotironin
SDS	: Standart Deviasyon Skoru
sT_3	: Serbest Triiyodotironin
sT_4	: Serbest Tetraiyodotironin
T_3	: Triiyodotironin
T_4	: Tetraiyodotironin (Tiroksin)
TBG	: Tiroksin Bağlayıcı Globülin
TG	: Tiroglobulin
TPO	: Tiroid Peroksidaz
TRB-Ab	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Blokan Antikor
TRH	: Tirotiropin Salgılatıcı Hormon
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
TSH-R	: Tiroid Stimüle Edici Hormon Reseptör
USG	: Ultrasonografi

VA	: Vücut Ağırlığı
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid Hormon Sentezi 4
Şekil 2. Dishormonogeneze Bağlı Konjenital Hipotiroidi Nedenleri 9
Şekil 3. Tiroid hormonlarının nörolojik gelişim üzerine etkisi..... 14
Şekil 4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması 21
Şekil 5. TSH yüksekliği ile yönlendirilen olguların tanısal dağılımı 29
Şekil 6. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda etyolojik dağılım..... 41
Şekil 7. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olgularda TSH düzeyi dağılımı 43
Şekil 8. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olgularda sT4 düzeyi dağılımı..... 44
Şekil 9. İzlemde TSH düzeyi, sT4 düzeyi ve LT4 doz değişimleri 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi 7
Tablo 2. Tiroid disgenezisi ile ilişkili transkripsiyon faktörleri ve eşlik edebilecek hastalık ve anomaliler 8
Tablo 3. Tiroid disgenezi, dishormonogenez ve bazı geçici konjenital hipotiroidili olgularda tiroid ultrasonografi, tiroid sintigrafi ve serum tiroglobulin bulguları..... 18
Tablo 4. Yaşa göre normal serum sT4 ve TSH düzeyleri 23
Tablo 5. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda demografik ve klinik özellikler..... 30
Tablo 6. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda topuk kanı TSH tarama sayısı, günü ve düzeyi 32
Tablo 7. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda ailede tiroid hastalığı, ailede konjenital hipotiroidi hikayesi ve akrabalık öyküsü..... 34
Tablo 8. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda iyot maruziyeti, iyotlu tuz kullanımı oranı, vitamin ve ilaç kullanımı 35
Tablo 9. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda antropometrik ölçümler 36
Tablo 10. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda tiroid fonksiyon testleri..... 37
Tablo 11. Başvuruda ve izlemde tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda klinik bulgular 39
Tablo 12. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların idrar iyot, tiroglobulin ve TRB-Ab düzeyleri 40
Tablo 13. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda tiroid sintigrafi ve tiroid ultrasonografi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi 42
Tablo 14. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olguların karşılaştırılması..... 45
Tablo 15. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda LT4 başlangıç dozu, tedavi sonrası TSH ve sT4 düzeyinin normale gelme zamanı 46
Tablo 16. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların tedavinin ilk 2 yılında izlem verileri 48

ÖZET

ULUSAL TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN OLGULARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANI ORANI VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ OLGULARDA ETYOLOJİK DAĞILIM VE TEDAVİ ALTINDA İZLEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: Konjenital hipotiroidi tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıktır ve tüm dünyada 1/1400 ile 1/2800 oranında görülmektedir. Konjenital hipotiroidi önlenebilir zeka geriliğinin yaygın bir nedenidir ve erken tanı konularak tedavi başlanması nörogelişimsel prognoz açısından oldukça önemlidir. Bu nedenle; birçok ülkede konjenital hipotiroidi tarama programı uygulanmaktadır. Biz bu çalışmada konjenital hipotiroidi tarama programından yönlendirilen olgularda konjenital hipotiroidi tanı oranını, tanı zamanını ve tanıda etkili faktörleri; konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda klinik ve laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerini değerlendirmeyi ve etyolojik dağılımı belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında konjenital hipotiroidi olabileceğinden şüphelenilerek, 30.09.2015 - 01.04.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirilen olguların verileri prospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Ulusal tarama programından yönlendirilen 109 olgunun 60'ı (%55) konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Olguların 52'sine (%47,7) ilk değerlendirmede, 8'ine (%7,3) izlemde konjenital hipotiroidi tanısı konuldu. Konjenital hipotiroidili olguların 29'u (%48,3) kız, 31'i (%51,7) erkekti. Ortalama doğum haftası 38,3'tü (33 - 42) ve olguların 51'i (%85) term, 9'u (%15) pretermdi. Ortalama doğum ağırlığı 3064,3 (1280 - 3980) gramdı. Olguların 30'u (%50) sezaryen ile, 30'u normal spontan vajinal yolla doğmuştu. Olguların 8'inin (%13,3) annesinde, 26'sının (%43,3) ailesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. Akraba evliliği oranı %31,7'ydi (19/52) ve konjenital hipotiroidi saptanmayan gruba göre yüksekti. Ailede konjenital hipotiroidi öyküsü olguların %11,22'sinde (7/60) pozitifti. Konjenital hipotiroidili olguların 11'inde (%15,6) topikal iyot maruziyeti vardı. Hastaların annelerinde; iyotlu tuz kullanım oranı %83,3 (50/60), gebelik süresince ilaç kullanım oranı %6,7 (4/60), vitamin kullanım oranı ise %83,3'tü (50/60). Birinci ve ikinci topuk kanı

alınma zamanı ortalama 1,8 (0 - 7) gün ve 8,72 (4 - 30) gündü. Ortalama tedavi başlanma zamanı; başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olguda 22,13 (7 - 53) gün, izlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan 8 olguda 82,62 (45 - 120) gündü. Başvuruda tanı alan grupta 2 (%4) olgunun ilk 7 gün, 3 (%6) olgunun 8-14 günler arası, 40 (%76) olgunun 15-28 günler arası, 7 (%13) olgunun ise >28 günde tanı aldığı görüldü. sT4 düzeyi 33 olguda düşüktü (%55). Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 19 (%36) olguda hipotiroidiyi düşündüren bulgu vardı ve 2 (%3,8) olguda guatr vardı. İzlemde tanı alan olgularda ise klinik bulgu ve guatr yoktu. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 6 olguda, izlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan 5 olguda olmak üzere toplam 11 olguda (%18,3) eşlik eden konjenital anomali mevcuttu. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda ortalama spot idrar iyot düzeyi 3821,1 ± 3934 (160 - 13244) µg/L olup, 9 (%31) olguda normal, 20 (%69) olguda yüksekti. Ortalama tiroglobulin düzeyi 236 (16,1 - 300) ng/mL olup, 5 (%14,3) olguda normal, 30 (%85,7) olguda yüksekti. Ortalama TRB-Ab düzeyi 0,66 (0,02 - 2,04) IU/L olup, 32 (%88,8) olguda negatif, 2 (%5,6) olguda sınırda pozitif, 2 (%5,6) olguda pozitifti. Tiroid bezi ultrasonografisinde ortalama tiroid volümü 1,06 ± 0,95 (0 - 3,74) ml'ydi. Başvuruda tanı alan 1 olguda (%2.08) agenezi, 1 olguda ektopi (%2.08), 14 olguda (%29.16) hipoplazi, 16 olguda (%33,3) normal tiroid bezi, 16 olguda (%33,3) hiperplazi saptandı. Disgenezi oranı %33,3 (16/48) bulundu. Tiroid bezinin hiperplazik olduğu 16 olgu (%33,3) dishormonogenez, tiroid bezinin normal olduğu 16 olgu (%33,3) geçici hipotiroidi ve olası dishormonogenez tanısı aldı. Disgenezi saptanan olgular, tiroid bezi normal ve hiperplazik olan olgularla karşılaştırıldığında; tanı zamanı, akrabalık oranı, tanı TSH, sT_4, tiroglobulin düzeyi ve idrar iyot düzeyleri arasında fark saptanmadı. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan olgulara 9,34 (2,10 - 15,0) mcg/kg/gün dozunda levotiroksin tedavisi başlandı. TSH düzeyi tedaviden ortalama 11,02 (4 - 30) gün sonra, postnatal 33,83 (13 - 70) günde normale döndü. Tanıda sT_4 düzeyi düşük olan 33 olgunun sT_4 düzeyi tedaviden 9,03 (3 - 30) gün sonra, postnatal 31,4 (19 - 56) günde normale döndü.

Sonuç: Çalışmamızda Ulusal Tarama Programı'ndan yönlendirilen olgularda konjenital hipotiroidi tanı oranı %55 olup, ortalama her iki olgudan birinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı görüldü. Konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda ortalama

tedavi başlama zamanı 22 (7-53) gündü. İlk bir ayda tanı alma oranı %87'ydi. Yedi (%13) olgu 1 aydan sonra tanı almıştı. Tarama programının uygulanmasından önceki döneme kıyasla, tarama programının uygulanmasıyla konjenital hipotiroidi tanı ve tedavi başlama süreleri belirgin olarak azalmış olmakla birlikte, ideal zamana (<14 gün) henüz ulaşılamadığı görüldü. Konjenital hipotiroidili 16 olgu (%33,3) disgenezi tanısı aldı. Hiperplazi saptanarak olası dishormonogenez tanısı alan 16 olgu (%33,3) vardı. Normal tiroid bezi saptanan 16 olgunun büyük bir kısmının geçici hipotiroidi tanısı alacağı ancak bir kısmında tiroid dishormonogenez tanısı konulabileceği düşünülerek kesin dishormonogenez oranı şu an için verilemedi. Bu konuda kesin oranın ancak hastalar üç yaşına gelip ilaç kesme denemesi yapıldığında verilebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Konjenital Hipotiroidi, Ulusal Tarama Programı, Yenidoğan, Tiroid Hormonları

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RATE OF CONGENITAL HYPOTHYRODISM AMONG THE CASES REFERRED FROM NATIONAL SCREENING PROGRAM AND ETIOLOGICAL DISTRUBITION AND CONSIDERATION OF FOLLOW UP WITH TREATMENT IN CONGENITAL HYPOTHYRODISM DIAGNOSED INFANTS

Introduction: Congenital hypothyroidism (CH) is the most common endocrinologic disorder of childhood in the world which has a worldwide incidence ranging from 1/1400 to 1/2800. CH is a common cause of prevantable mental retardation so initiation of treatment with early diagnosis is very important in terms of neurodevelopmental prognosis. For this porpose; CH screening programs have been implemented in many countries. In this study, we aimed to evaluate the rate of congenital hypothroidism among the cases referred from national screening program, the time of diagnosis and the factors influencing the diagnosis; and determine to etiological distrubition in cases with CH by evaluation of clinical properties, laboratory findings and imaging modalities.

Subjects and Methods: We analized the results of infants referred to Health Sciences University Ankara Dr. Sami Ulus Maternity, Children Health and Disease, Health Application and Research Center, Pediatric Endocrinology Polyclinic between 30.09.2015 - 01.04.2018 dates, because of suspected congenital hypothyroidism within the scope of Ministry of Health National Neonatal Screening Program were prospectively evaluated.

Results: Of the 109 newborns referred to our clinic from the neonatal screening program, 60 (55 %) were diagnosed with CH. The diagnosis of congenital hypothyroidism and initiation of treatment were both done in 52 (47,7 %) and 8 (7,3 %) infants as a result of the initial evaluation and follow up. Twenty nine (48,3 %) of the CH cases were female and 31 (51,7 %) were male. The mean gestational age at birth was 38,3 (33 - 42) weeks and 51 (85%) of the cases were full-term, 9 (%15) of the cases were preterm. The main birth weight was 3064,3 (1280 - 3980) grams. Type of delivery was caesarean section in 30 (50%) of cases and normal vaginal route in 30 (50%) of cases. In 26 (43,3%) of cases there was a family history for thyroid disease and 8 (13,3%) of cases had mother with thyroid disease. Parental

consanguinity ratio was found to be 31,7% (19/52) and it was higher in CH cases by comparison with healty group. Seven (11,22 %) of cases had a family member with CH. There was topical iodine exposure in 11 (15,6 %) of cases with CH. Among the mothers of the patients; the ratio of consumption of iodized salt was 83,3% (50/60), recieving medication during pregnancy was 6,7 % (4/60) and taking vitamins during pregnancy was 83,3% (50/60). The mean first and second heel prick times were 1,8 (0 - 7) and 8,72 (4 - 30). The mean age of the 52 infants whose treatment was initiated as a result of initial evaluation was 22,13 (7 - 53) days and the mean age of the infants whose treatment was started at follow up was 82,62 (45 – 120) days. It was seen that 2 (4%) of cases were diagnosed in the first 7 days, 3 (6%) of cases were diagnosed in 8-14 days, 40 (76%) of cases were diagnosed in 15-28 days and 7 (13%) of cases were diagnosed in >28 days. In 33 (55%) cases sT_4 level was low. There were clinical findings can be releated to hypothyroidism in 19 (%36) of cases and there were goiter in 2 (%3,8) of cases whose diagnosed as a result of initial evaluation. There were neither clinical findings and nor goiter in cases whose diagnosed at follow up. In 6 of cases whose diagnosed at initial evaluation and 5 of cases whose diagnosed at follow up and in totally in 11 of cases (18,3%) there were additional congenital abnormalities. The mean spot urinary iodine level was 3821,1 (160 - 13244) µg/L in whose diagnosed at initial evaluation; the result was normal in 9 (%31) of cases and high in 20 (69%) of cases. The mean tiroglobulin level was 236 (16,1 - 300) ng/mL; the result was normal in 5 (14,3%) of cases and high in 30 (85,7%) of cases. The mean TRB-Ab level was 0,66 (0,02 - 2,04) IU/L; the result was negatif in 32 (88,8%) of cases, borderline positive in 2 (5,6%) of cases and positive in 2 (5,6%) of cases. The mean tyroid volume was 1,06 ± 0,95 (0 - 3,74) ml by tyroid ultrasonographic evaluation. There was agenesis in 1 (2,08%) of cases, ectopia in 1 (2,08%) of cases, hypoplasia in 14 (29,16%) of cases, normal gland in 16 (33,3%) of cases and hyperplasia in 16 (33,3%) of cases. Thyroid dysgenesis ratio was found to be 33,3% (16/48). Sixteen patients (33.3%) with hyperplastic thyroid gland were diagnosed as dyshormonogenesis, 16 patients (33.3%) with normal thyroid gland were diagnosed as transient hypothyroidism and possible dishormonogenesis. Cases with dysgenesis were compared with normal and hyperplastic thyroid gland cases; no significant difference was found in the diagnosis

time, consanguinity rate, TSH, sT_4, thyroglobulin and urinary iodine levels. Levothroxine was started with the dose of 9,34 (2,10 - 15,0) µg/kg/d whose diagnosed with congenital hypothyroidism. TSH level normalization time after the treatment was 11,02 (4 - 30) days by the age of postnatal 33,83 (13 - 70) days. sT_4 level normalization time after the treatment in patients whose sT_4 levels were low at diagnosis was 9,03 (3 - 30) days by the age of postnatal 31,4 (19 - 56) days.

Conclusion: In our study; CH rate was found to be 55% and it is seen that approximately one of every 2 cases who were referred from national screening program was diagnosed with CH. The mean time of initiation of treatment was found to be 22 (7-53) days. Diagnosis rate in the first month was found to be 87%. Seven (13%) cases were diagnosed after 1 month. Although the duration for the diagnosis and initiation of CH treatment were markedly reduced with the implementation of the screening program compared with those before the implementation of the screening program, we have not yet achieved the ideal time (<14 days). Sixteen cases (33,3%) with CH were diagnosed as dysgenesis. Hyperplasia was detected in 16 patients with a diagnosis of dishormonogenesis was 33,3%. The majority of cases with normal thyroid gland will be diagnosed with transient hypothyroidism but some of them may be diagnosed with thyroid dishormonogenesis. It was concluded that the exact ratio can only be given when the patients reached 3 years old and attempted to discontinue the drug.

Key Words: Congenital Hypothyroidism; Neonatal Screening Program; Newborn; Thyroid Hormones

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital hipotiroidi; yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yetersizliği olarak tanımlanır ve tüm dünyada 1/1400 ile 1/2800 oranında görülen çocukluk çağının en sık endokrin hastalığıdır (1-6).

Tiroid hormonları fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon ve sinaps gelişiminde rol oynar. Bu nedenle beyin gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Konjenital hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmezse kalıcı zeka geriliğine neden olur. Olgularda doğumda hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması, tanının doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde konulduğu olgularda tedaviye erken başlanılması ile komplikasyonların önlenebilmesi, tedavinin etkin ve ucuz olması tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiştir. Bu amaçla; birçok ülkede konjenital hipotiroidi tarama programları uygulanmaya başlanmıştır. Ülkemizde de 2006 yılından beri konjenital hipotiroidi taraması yapılmaktadır (7).

Konjenital hipotiroidinin son yıllarda görülme sıklığı artmıştır (8). Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nin 2003 yılında yürüttüğü çalışmada tarama programında kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 olarak saptanmıştır (9). 2008 - 2010 yılları arasında retrospektif olarak yürütülen bir çalışmada ise, ülkemizde 2008 yılında konjenital hipotiroidi insidansı 1/888, 2009 yılında 1/592, 2010 yılında 1/469 olarak bildirilmiştir (10).

Bu çalışmanın amacı Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH yüksekliği saptanarak yönlendirilen ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran olgulardaki konjenital hipotiroidi tanı oranını belirlemek, konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların tanı zamanını, klinik ve laboratuvar bulgularını ve etyolojik dağılımını değerlendirmek ve levotiroksin (LT4) tedavisi altında izlemlerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Tiroid Bezi Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi

Tiroid bezi embriyoda ilk oluşan endokrin organdır. Dördüncü haftada ilkel farinksin foramen çekum bölgesinde endodermal bir kabartı şeklinde belirir. Daha sonra tiroglossal kanalı takip ederek göç eder ve 7. haftanın sonunda trakeanın önünde krikoid kıkırdağın altına yerleşir. Tiroglossal kanal bu göç sırasında oblitere olur. Embriyolojik yaşamın 8. haftasında hücreler tübüler form oluşturur ve 10. haftada foliküller oluşur. Daha sonra kolloid birikimi ve 11-12. haftada tiroid hormon sentezi başlar. Bu aşamada hipotalamik ve hipofizer kontrol henüz gelişmemiştir (11). Yirminci haftada tiroid stimüle edici hormon ve tiroid hormon düzeyleri artar ve 35. haftada erişkin düzeye ulaşır (12).

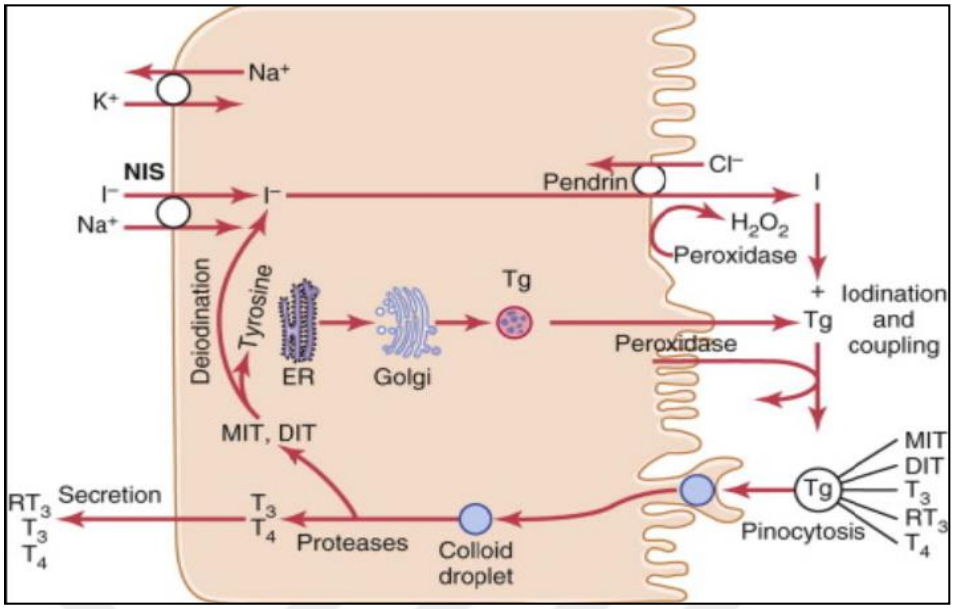
Histolojik olarak tiroid bezi foliküllerden meydana gelir. Tiroid parankim dokusu stroma içinde bulunan 3 tip epitel hücre topluluğundan oluşur. En yüksek yüzdeye sahip olan folikül hücreleri tiroid hormon biyosentezini yapar. Kalsitonin sentez ve salınımını yapmakta olan parafoliküler C hücreleri folikül epitel hücreleri arasında ya da tiroid interstisyumunda bulunur. Parafoliküler C hücreleri bol mitokondrilerinin bulunması ve folikül lümenine sınırlarının olmaması ile folikül hücrelerinden ayrılır. Görevini yitirmiş ultimobronkial cisim artıklarından oluşan epitel hücreleri ise üçüncü hücre grubunu oluşturur (13). Tiroid folikülü tek tabaka küboid epitel hücreleri ile döşelidir, kolloid içeren bir lümeni vardır ve küresel bir yapıya sahiptir. Tiroid lobülleri ise tek arterden beslenen ve 20-40 folikül içeren yapılardır (14). Folikül hücrelerince sentezlenen tiroglobulin (TG) folikül lümenine salınır ve burada bulunan kolloid içinde depolanır (15).

Tiroid bezi anatomik olarak boynun ön kısmında yer alan, at nalı şeklinde iki yan lob ve bunları birleştiren isthmusu içeren bir iç salgı bezidir. Erişkin bireylerde tiroid bezinin ağırlığı 10-20 gramdır. Lobların ortalama uzunluğu 2.5-4 cm, kalınlığı 1-1.5 cm ve genişliği 1.5-2 cm'dir. Kanlanması oldukça fazla olan tiroid bezine dakikada kendi ağırlığının beş katı kadar kan akımı olur. Tiroid bezi başlıca eksternal karotid arterden çıkan süperior tiroid arter ve tiroservikal turunkustan çıkan inferior tiroid arterden beslenir. Süperior, lateral ve inferior tiroid venler ise tiroid bezinin venöz drenajını sağlar (16). Yüksek lenfatik drenaja da sahip olan tiroid bezinin innervasyonu ise servikal ganglionlardan çıkan sempatik sinirler ve vagustan çıkan parasempatik sinirlerle olur (15).

2.2.Tiroid Hormon Sentezi ve Salınımı

Tirotiropin salgılatıcı hormon hipotalamus ön lobundan sentezlenir ve portal vasküler sistem aracılığı ile hipofize gelerek tirotrop hücrelerden tiroid stimüle edici hormon sentez ve salınımını uyarır. Tiroid stimüle edici hormonun tiroid folikül hücresi membranında bulunan G protein bağımlı reseptörüne bağlanması ile tiroid hormon biyosentezi başlar (17). Tiroid hormon biyosentezinden sorumlu hücreler tiroid folikül hücreleridir. İyot bu sentezdeki ana maddelerden biridir. İnorganik formda olan iyot; sodyum iyot simporter (NIS) aracılığı ile folikül hücrelerine alınır ve bir dizi metabolik basamaktan geçtikten sonra tiroid hormon sentezi gerçekleşir. Tiroid hormon biyosentezinin birinci basamağında iyodun aktif olarak tiroid folikül hücresi tarafından tutulumu ve oksidasyonu gerçekleşir ve iyot elektrokimyasal gradiyent farkı ile folikül hücresinin apikal yüzeyine iner. Apikal yüzeyde tiroglobulin üzerinde bulunan tirozin moleküllerinin iyodinize olması ile oluşan monoiyodotirozin (MIT) ve diiyodotirozin (DIT) tiroid peroksidaz (TPO) aracılığıyla birleşerek iyodotironinleri (triiyodotironin-T_3, tetraiyodotironin-T_4) oluşturur. Daha sonra tiroglobulin proteolize olur ve iyodotironinler tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma verilir. Tiroid içinde kalan iyodotirozinlerin deiyodinasyonu ile iyot ayrışır ve bu iyot tekrar hormon sentezinde kullanılır (18). Tiroid hormon sentez basamakları Şekil 1'de gösterildi.

Dolaşıma verilen tiroid hormonları plazma proteinlerine bağlanarak dokulara taşınır. En önemli taşıyıcı protein tiroksin bağlayıcı globülindir (TBG). Tiroksin bağlayıcı prealbümin ve albümin diğer önemli taşıyıcı proteinlerdir.



Şekil 1. Tiroid Hormon Sentezi (19)

Tiroid bezinden salgılanan hormonun büyük bir kısmını tiroksin (T_4) oluşturur. Vücuttaki total T_3'ün yalnızca %20'si tiroid bezinde sentezlenir, geri kalanı ise periferik dokularda T_4'ün monodeiyodinasyon yoluyla T_3'e dönüşmesi ile oluşur. Monodeiyodinasyon, iyodotironin molekülünün dış (fenolik) halkasında veya iç (tirosil) halkasında meydana gelebilir. Tetraiyodotironinin dış halkasının monodeiyodinasyonu ile üretilen T_3, tiroid nükleer reseptörü için en yüksek afiniteye sahip tiroid hormon formudur. Tetraiyodotironinin iç halkasının monodeiyodinasyonu ile aktif olmayan bir metabolit olan reverse T_3 (rT_3) üretilir. Hemen hemen dolaşımdaki tüm rT_3, periferik dönüşümden kaynaklanır ve sadece %2-3'ü direk olarak tiroid bezinde üretilir. Deiyodinasyon işleminde görev alan üç enzim vardır; tip 1 deiyodinaz (D1), tip 2 deiyodinaz (D2), tip 3 deiyodinaz (D3). Tip 1 deiyodinaz enzimi karaciğer, böbrek ve tiroid bezinde bulunur (20). Dolaşımda bulunan T_3'ün büyük kısmı bu dokularda üretilir. Tip 2 deiyonidaz enzimi santral sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz, kemik, iskelet kası, kahverengi yağ dokusu, kohlea ve retinada bulunur ve bu dokularda T_4'ün T_3'e dönüşümünü sağlar. Tip 3 deiyonidaz enzimi ise görevi biten T_3'ün iç halkasındaki iyodu uzaklaştırarak T_3'ü inaktive eder (21). Bu üç enzim de selenoprotein yapısındadır. Dolayısıyla tiroid hormonlarının yapımı ve metabolizması iki eser element olan selenyum ve iyot düzeyi ile yakın ilişkilidir (22,23)

2.3. KONJENİTAL HİPOTİROİDİ (KH)

2.3.1 Konjenital Hipotiroidi Tanımı ve Önemi

Konjenital hipotiroidi; yenidoğan bebeklerde tiroid hormonlarının yetersizliği olarak tanımlanır. Tiroid hormonları fetal ve postnatal dönemde nöron oluşumu ve migrasyonu, akson ve dendrit oluşumu, miyelinizasyon ve sinaps gelişiminde rol alır. Bu nedenle beyin gelişimi ve fonksiyonu için gereklidir. Konjenital hipotiroidi erken tanı konulup tedavi edilmezse kalıcı zeka geriliğine neden olur. Konjenital hipotiroidi önlenebilir zeka geriliğinin en sık nedenini oluşturur. Bu nedenle erken tanı ve tedavisi büyük önem taşır.

2.3.2 Konjenital Hipotiroidi Epidemiyolojisi

Konjenital hipotiroidi tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıktır. Tarama programının kullanılmaya başlandığı 1970'li yıllarda konjenital hipotiroidi insidansı 1/4000 olarak belirlenmiştir (24). Son 20 yılda ise tüm dünyada konjenital hipotiroidi prevalansında iki kat artış olduğu bildirilmektedir (8). Yunanistan, Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, Arjantin ve İtalya'da konjenital hipotiroidi insidansı 1/1400 ile 1/2800 olarak saptanmıştır (1-6). Tarama programında kullanılan TSH eşiğinin düşürülmesine bağlı daha hafif konjenital hipotiroidili olguların da tanı alması insidans artışında önemli bir nedendir. Ülkemizde 2003 yılında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Pediatrik Endokrinoloji Ünitesi'nin yürüttüğü bir çalışmada kalıcı hipotiroidi insidansı 1/2512 saptanmıştır (9). 2008-2010 yılları arasında retrospektif olarak yürütülen bir çalışmada 2008 yılında konjenital hipotiroidi insidansı 1/888, 2009 yılında 1/592, 2010 yılında 1/650 olarak bildirilmiştir (10). Bu çalışmada ülkemizde konjenital hipotiroidi prevalansının bölgesel farklılıklar gösterdiği, en sık görüldüğü bölgelerin Akdeniz ve Ege bölgeleri olduğu, en az Güneydoğu Anadolu ve Doğu Anadolu bölgelerinde görüldüğü belirlenmiştir. Konjenital hipotiroidi insidansı Akdeniz bölgesinde 1/250, Ege bölgesinde 1/373, Güneydoğu Anadolu bölgesinde 1/996 ve Doğu Anadolu bölgesinde 1/807 bulunmuştur. Konjenital hipotiroidi tanısının aynı metod kullanılarak konulmasına karşın, aynı ülkenin farklı bölgelerinde insidansta farklılıklar görülmesi, iyot eksikliğinin bölgesel farklılıklar göstermesine bağlanmıştır (10). Konjenital hipotiroidi insidansının kızlarda erkeklere oranla neredeyse 2 kat fazla görüldüğü de bildirilmiştir (25).

2.3.3. Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi

Konjenital Hipotiroidi ‘kalıcı’ ve ‘geçici’ olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1). Kalıcı konjenital hipotiroidide tiroid hormonlarının sentezindeki yetersizlik yaşam boyu devam eder ve sürekli tedavi gerektirir. Geçici konjenital hipotiroidide ise doğumda tiroid hormonlarında geçici bir eksiklik olur, ilerleyen yıllarda yeterli hormon sentez ve salınımı sağlanır ve tedavi ihtiyacı ortadan kalkar (26).

Kalıcı konjenital hipotiroidi primer, sekonder (santral), periferik ve sendromik hipotiroidi olmak üzere dört alt gruba ayrılır. Tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları, tiroid hormon sentezindeki bozukluklar ve TSH reseptör ve postreseptör defektleri primer hipotiroidiye neden olur. Tirotiropin Salgılatıcı Hormon üretim ve sinyalizasyonundaki defektler ve TSH üretimindeki defekler ise sekonder (santral) hipotiroidiye yol açar. Tiroid hormon direnci ve tiroid hormon transport bozuklukları periferik hipotiroidiye neden olur. Hipotiroidiye belirli gen mutasyonlarının, sendromik bulgu ve anomalilerin eşlik ettiği durumlar ise sendromik hipotiroidi grubunu oluşturur (26).

Tablo 1. Konjenital Hipotiroidi Etyolojisi (26)

I.KALICI KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

A. Primer Hipotiroidi

1. Tiroid disgenezi (tiroid bezinin gelişimsel bozuklukları)

- Tiroid agenezi
- Tiroid hipoplazi
- Ektopik tiroid
- Tiroid hemiagenezi
  İlişkili mutasyonlar: TTF-2, NKX2.1, NKX2.5, PAX-8

2. Dishormonogenez (tiroid hormon biyosentezindeki bozukluklar)

- Sodyum-iyot symporter bozukluğu (iyot tutulum bozukluğu)
- Tiroid peroksidaz (organifikasyon) bozuklukları
  -Hidrojen peroksit oluşum bozuklukları (DUOX2, DUOXA2 gen mutasyonları)
  -Pendrin defekti
  -Tiroglobülin sentez defekti
  -İyodotirozin deiyodinaz bozuklukları (DEHAL1, SECISBP2 gen mutasyonları)

3. TSH bağlanması veya sinyal direnci

- TSH reseptör defekti
- G-protein mutasyonu: psödohipoparatiroidi

B. Santral (sekonder) Hipotiroidi

- **İzole TSH eksikliği**
  -TSH beta subunit gen mutasyonu
- **TRH eksikliği**
  -İzole TRH eksikliği
  -Hipotalamik displazi
  -Hipotalamik lezyon (hamartom, hipofiz sapı kesisi sendromu)
- **TRH direnci**
  -TRH reseptör gen mutasyonu
- **Pitüiter gelişim veya fonksiyon ile ilişkili transkripsiyon faktör eksikliğine bağlı hipotiroidi**
  -HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, PROP1 gen mutasyonları

C. Periferik Hipotiroidi

- **Tiroid hormon direnci**
  -Tiroid hormon beta reseptör mutasyonu
- **Tiroid hormon transport bozuklukları**
  Allan-Herndon-Dudley sendromu (monokarboksilaz transporter 8 gen mutasyonu)

D. Sendromik Hipotiroidi

- **Pendred sendromu**
  -Pendrin gen mutasyonu, hipotiroidi, sağırlık, guatr
- **Bamfort-Lazarus sendromu**
  -TTF-2 mutasyonu, hipotiroidi, yarık damak, dikensi saç
- **Ektodermal displazi**
  -Hipohidrotik, hipotiroidi, silier diskinezi
- **Hipotiroidi**
  -Dismorfizm, postaksiyel polidaktili, intellektüal defisit
- **Kocher-Debre-Semelaigne sendromu**
  -Müsküler psödohipertrofi, hipotiroidi
- **Benign korea-hipotiroidi**
- **Koreoatetoz**
  -NKX2.1/TTF-1 gen mutasyonu, hipotiroidi, neonatal respiratuar distress
- **Obezite-kolit**
  -Hipotiroidi, kardiyak hipertrofi, gelişimsel gerilik

II. GEÇİCİ KONJENİTAL HİPOTİROİDİ

- İyot eksikliği (maternal veya neonatal)
- İyot yüklenmesi (maternal veya neonatal)
- Anneden bebeğe transplasental geçen TSH reseptör blokan antikorlar
- Maternal antitiroid ilaç kullanımı
- Doğumsal hepatik hemanjioma/ hemanjioendotelyoma
- THOX2 veya DUOXA2 genlerinin heterozigot mutasyonları

2.3.3.1 Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

2.3.3.1.1 Primer Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

2.3.3.1.1.1 Tiroid Disgenezi (Tiroid Bezinin Gelişimsel Bozuklukları)

Tiroid disgenezisi; tiroid bezinin embriyolojik gelişimi sırasında oluşan aksaklıklardan kaynaklanır ve tiroid agenezi, tiroid hipoplazi, ektopik tiroid ve tiroid hemiagenezi olmak üzere 4 ana gruba ayrılır ve konjenital hipotiroidili olguların %85'ini oluşturur (24). Tiroid agenezi tiroid bezinin tam yokluğudur. Tiroid hipoplazi olması gerekenden düşük hacimdeki tiroid bezine işaret eder. Ektopik tiroid, tiroid bezinin olması gerekenden farklı bir lokalizasyonda bulunması olarak tanımlanır ve çoğu zaman ektopik tiroid disfonksiyoneldir. Tiroid disgenezili olguların 2/3'ünü ektopik tiroid oluşturur ve kızlarda erkeklere oranla 2 kat fazla görülür (27). Bu olgularda tiroid bezi embriyolojik dönemde tiroglossal kanal boyunca inişi sırasında bir kalıntı olarak göç yolu üzerinde kalır. Çoğunlukla sublingual yerleşim göstermekle birlikte, lingual, intratrakeal, supra veya infra hyoid yerleşimli olabilir (28). Tiroid hemiagenezisi tiroid bezinin tek bir lobunun gelişmediği durumdur ve sıklıkla sol lob yoktur (29).

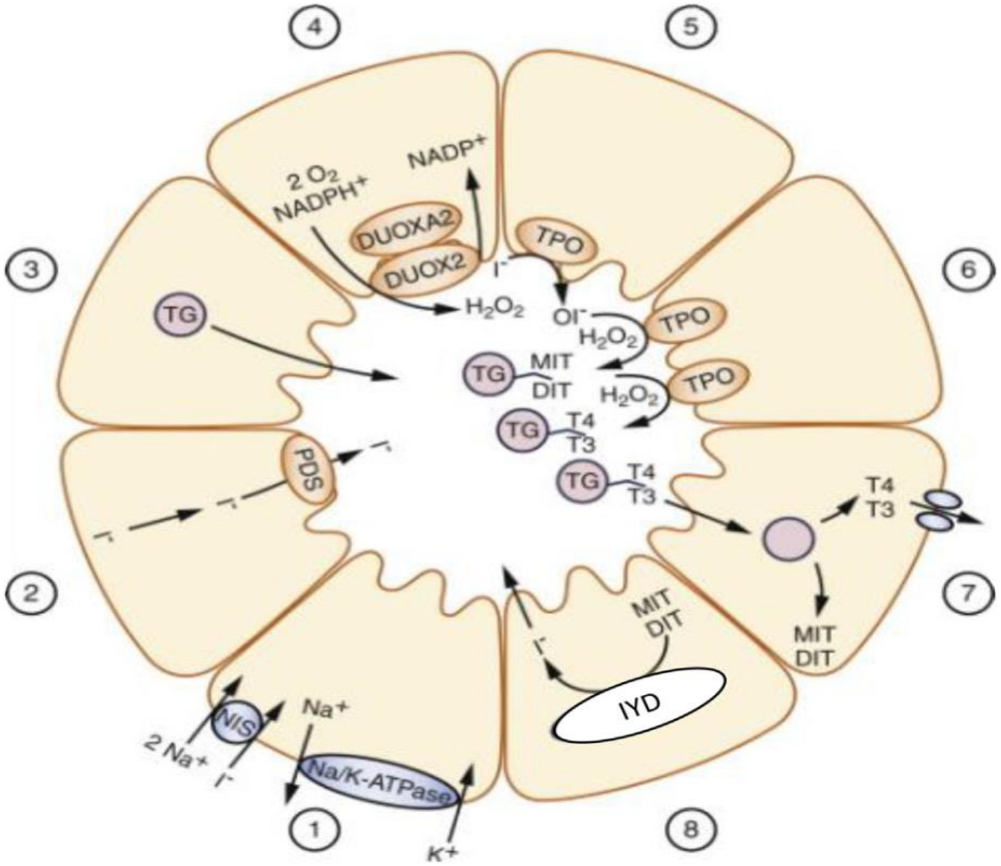
Tiroid disgenezisi sıklıkla sporadik olarak görülür. Olguların %2-5'inde tiroid bezinin oluşum ve gelişiminde rol alan transkripsiyon faktörlerini kodlayan PAX-8, NKX2.1 (TTF-1), TTF-2 (FOXE1) (30), NKX2.5 (31), JAG1 (32), GLIS3 (33) gibi genlerden birinde mutasyon tanımlanmıştır. Bu genler, tiroid bezi dışında diğer organ sistemlerinin gelişiminde de görev alırlar. Bu nedenle bu genlerdeki mutasyonlarda konjenital hipotiroidiye ek olarak farklı doğumsal defektlere de rastlanabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Tiroid disgenezisi ile ilişkili transkripsiyon faktörleri ve eşlik edebilecek hastalık ve anomaliler (34)

Gen	**Eşlik edebilecek hastalık ve malformasyonlar**
PAX8	Ürogenital sistem anomalileri
NKX2-1	İnterstisyel akciğer hastalığı, kore
FOXE1	Yarık damak, bifid epiglot, koanal atrezi, dikensi saç (Bamfort-Lazarus Sendromu)
NKX2-5	Doğumsal kalp hastalığı
JAG1	Alagille Sendromu, doğumsal kalp hastalığı
GLIS3	Neonatal diyabet, gelişimsel gecikme, konjenital glokom, hepatik fibrozis, polikistik böbrek hastalığı

2.3.3.1.1.2. Tiroid Dishormonogenezine Bağlı Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

Tiroid hormon sentez ve salınımındaki bozukluklar kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %10-15'ini oluşturur. Genellikle otozomal resesif olarak kalıtılır. Tiroid hormon sentez ve salınım basamaklarının neredeyse hepsinde herediter bozukluklar tanımlanmıştır (34). Şekil 2'de tiroid hormon sentez basamakları ve ilişkili hipotiroidi durumları verildi.



Şekil 2. Dishormonogeneze Bağlı Konjenital Hipotiroidi Nedenleri (35)

1) İyot hücre içine Sodyum/İyot Symporter (NIS) ile alınır. Sodyum/İyot Symporteri kodlayan SLC5A5 geninde mutasyondan kaynaklanan konjenital hipotiroidi, dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidinin nadir bir nedenidir (36).

2) İyot foliküler hücre lümenine pendrin aracılığı ile aktarılır. Pendrin hem tiroid bezinde hem de iç kulakta görev alan bir transmembran proteindir ve 7q31 kromozomundaki SLC26A4 geni tarafından kodlanır. Bu gendeki fonksiyon kaybına bağlı konjenital hipotiroidide; hipotiroidi, guatr ve sağırlık triadı ile karakterize Pendred Sendromu görülür (37).

3) Tiroglobulin foliküler lümene salınır, tiroksin ve triiodotironinin sentezi için matrix görevi görür. Tiroglobulin sentez ve aktivite bozukluğu dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidinin nadir bir nedenidir (38).

4) Dual Oksidaz 2 (DUOX2 / THOX2) enzimi ve onun gereksinim duyduğu Dual Oksidaz Matürasyon Faktör 2 (DUOXA2) tarafından bir sonraki basamakta oksidasyon için kullanılacak olan hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturulur. Bu enzim ve matürasyon faktöründeki mutasyonlar yetersiz H_2O_2 üretimine ve dolayısıyla yetersiz organifikasyona neden olur ve otozomal dominant olarak kalıtılır (39,40).

5) İnorganik iyodun Tiroid Peroksidaz enzimi tarafından oksidasyonu gerçekleşir.

6) Tiroid peroksidaz, tiroglobulin üzerindeki tirozin rezidülerine iyodu bağlayarak monoiodotirozin ve diiodotirozinlerin ve sonrasında T_3 ve T_4 oluşumunu sağlar. Bu basamak organifikasyon olarak adlandırılır. Tiroid peroksidaz enzimindeki fonksiyon kayıpları iyot organifikasyonunda total bozukluğa neden olur. Dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidi en sık tiroid peroksidaz aktivitesindeki patolojilerden kaynaklanır.

7) Tiroglobulin endositoz ile hücre içerisine alınır. Tiroid hormonları tiroglobulinden ayrılarak dolaşıma verilir.

8) Rezidü monoiodotirozin ve diiodotirozin iodotirozin deiyodinaz tarafından deiyodinize edilir ve inorganik iyot tiroid hormon sentezi için tekrar kullanılır. İodotirozin deiyodinaz enzimini kodlayan DEHAL1 veya SECISBP2 genlerindeki homozigot mutasyonlar enzim aktivitesini bozarak dishormonogeneze bağlı konjenital hipotiroidiye neden olur (41,42).

2.3.3.1.1.3 TSH Direncine Bağlı Kalıcı Konjenital Hipotiroidi

Tiroid stimüle edici hormon direnci, TSH'nın hücre yüzeyindeki TSH reseptörüne (TSHR)'ne bağlanmasında ve bağlanma sonrası hücre içerisindeki

sinyalizasyonunda defektten kaynaklanır. Günümüzde yaklaşık 60 farklı TSHR gen mutasyonu tanımlanmıştır (43,44). Mutasyonun homozigot veya heterozigot oluşu, hiposensitivitenin derecesi, mutasyonun lokalizasyonu ve tipi farklı klinik tablolara neden olabilir. Tiroid stimüle edici hormon reseptöründeki hafif fonksiyon kayıpları subklinik hipotiroidiye neden olurken, ağır kayıplar konjenital hipotiroidiye neden olur. Prevalansı farklı popülasyonlar arasında değişiklik gösterir. Japonya'da konjenital hipotiroidili olgularda yapılan bir çalışmada biallelik TSHR mutasyonunun prevalansı %4.3 olarak bildirilmiştir (45).

2.3.3.1.2. Santral (Sekonder) Hipotiroidi

Santral konjenital hipotiroidi; hipotalamus veya hipofiz bezinin yapısal veya gelişimsel patolojilerinden kaynaklanır. Olguların çoğunu tiroid stimüle edici hormon sentez problemleri oluşturur. Santral konjenital hipotiroidi sıklığı 1/29.000 ile 1/1.100.000 arasında değişmektedir (1,46). Hollanda'da yapılan bir çalışmada santral konjenital hipotiroidi sıklığının 1/16.000 kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir (47). Santral konjenital hipotiroidi ile birlikte diğer hipofiz hormon eksiklikleri görülebilir. Olguların %75'inde büyüme hormonu, prolaktin, adrenokortikotropik hormon, gonadotropin (FSH, LH) gibi diğer hipofiz hormonlarında da eksiklik bildirilmiştir (48). Konjenital hipopitüitarizm septo-optik displazi veya yarık damak ve/veya dudak şeklindeki orta hat defektleri ile birlikte görülen daha geniş bir sendromun parçası da olabilir. Hipofiz bezi gelişimini düzenleyen çeşitli transkripsiyon faktörlerini kodlayan HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, OTX2, SOX3, POU1F1 ve PROP1 genlerindeki mutasyonlar familyal hipopitüitarizmin nedenleri olarak belirlenmiştir (49). Santral konjenital hipotiroidi nadiren izole TSH eksikliğinden ve TRHR gen mutasyonundan kaynaklanır (50,51). X kromozumu üzerinde yer alan hipofiz tirotrop hücrelerinde bir membran glikoproteinini kodlayan IGSF1 genindeki mutasyon TRH sinyal yolağını bozarak diğer hipofizer hormonlar normal iken izole santral hipotiroidiye neden olur (52).

2.3.3.2 Geçici Konjenital Hipotiroidi

Geçici konjenital hipotiroidi Kuzey Amerika'da tarama programında pozitif olarak saptanan olguların %5 ile %10'unu oluştururken (1/50000), Fransa'da %40'ını oluşturduğu bulunmuştur (53). Türkiye verilerine bakıldığında Bursa'da

yürütülen bir çalışmada geçici konjenital hipotiroidili vakaların tüm konjenital hipotiroidili vakaların %42'sini (54), İstanbul'da yürütülen bir çalışmada ise %55'ini oluşturduğu bildirilmiştir (55). Karadeniz bölgesinde 2008-2010 yılları arasında yürütülen bir çalışmada 2008'de %35 olan geçici konjenital hipotiroidi sıklığının, 2010 yılında %56'ya yükseldiği belirtilmiştir (56). Batı Karadeniz bölgesinde yürütülen bir çalışmada ise geçici konjenital hipotiroidi insidansı 1/6202 bulunmuştur (57).

Geçici konjenital hipotiroidi nedenleri;

İyot eksikliği: Geçici konjenital hipotiroidinin dünya genelinde en sık nedeni iyot eksikliğidir. Fetal ve neonatal iyot depoları annenin hamilelik boyunca aldığı iyot miktarı ve anne sütünün iyot içeriğine bağımlıdır. Avrupa ülkelerinde iyot içeriği düşük besinlerle beslenilmesinden dolayı iyot eksikliği daha sıktır (53). İyotla zenginleştirilmiş sofra tuzu uygulamasının başlatılması ile sıklığı azalmakla birlikte, iyot eksikliği ülkemizde de özellikle kırsal bölgelerde sık görülmektedir (58).

Transplasental geçen maternal TSH reseptör blokan antikorlar (TRB-Ab): Graves, kronik lenfositik tiroidit gibi otoimmün hastalığı olan annelerden bebeklerine transplasental olarak TRB-Ab'lar geçebilir. Bu antikorlar bebeğin TSH reseptörlerini bloke ederek hipotiroidiye neden olur. Yaklaşık olarak yenidoğanların 180.000'de birinde görülür (53). Genellikle doğumdan sonraki 3-6 ay içinde maternal antikorlar elimine edilir ve hipotiroidide düzelme olur (59,60).

Antitiroid ilaçlara fetal maruziyet: Hipertiroidik annenin kullandığı metimazol, propiltiourasil gibi ilaçlar plasentayı geçebilir ve fetüste tiroid hormon üretimini bozabilir. Bu etkinin doğum sonrası birkaç gün ile iki hafta arası sürdüğü bildirilmiştir (15).

Fetal iyot maruziyeti: Annenin hamilelik sırasında iyot içeren amiodaron kullanması fetüste geçici konjenital hipotiroidiye neden olabilir. Bu durum genellikle doğum sonrası beşinci ayda düzelir fakat nörolojik etkilenme olabilir (61,62). Annenin iyot içerikli antiseptik kullanımı veya iyot içerikli kontrast maddeye maruz kalması geçici konjenital hipotiroidiye neden olabilir. Hamilelik süresince besin içeriği ile aşırı iyot alımının da geçici konjenital hipotiroidiye neden olabileceği bildirilmiştir (63). Geçici konjenital hipotiroidi riski kullanılan iyotlu maddenin cinsi

ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada hamilelik sırasında bilgisayarlı tomografide kullanılan iyotlu kontrast maddeye geçici olarak maruz kalan annelerin bebeklerinde tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmadığı belirtilmiştir (64).

Neonatal iyot maruziyeti: Yenidoğan döneminde fazla miktarda iyota maruz kalma Wolf-Chaikoff etki ile hipotiroidiye neden olabilir. Umblikal veya santral kateter ihtiyacı fazla olan pretermlerde ve kardiyak kateterizasyon gereken konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde kateter temizliği için iyotlu antiseptik madde kullanımına bağlı olarak geçici konjenital hipotiroidi riski vardır (65,66).

Hepatik hemanjiomlar: Konjenital büyük karaciğer hemanjiomları fazla miktarda tip 3 iyodotironin deiyodinaz enzimi üreterek tüketim tipi hipotiroidiye neden olabilir. Serum T_4 düzeyi düşük, TSH düzeyi artmış ve reverse T_3 düzeyi artmış bulunur. Tiroid fonksiyon testlerini ötiroid halde tutabilmek için yüksek doz tiroksin desteği gerekir. Hemanjiom boyutu gerileyince veya hemanjiom opere edilince hipotiroidi düzelir (67,68).

Dual oksidaz gen mutasyonları: Dual oksidaz 2 genindeki homozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar ve dual oksidaz matürasyon faktör 1'deki heterozigot fonksiyon kaybettiren mutasyonlar geçici konjenital hipotiroidinin nadir nedenleridir (69). Dual oksidaz matürasyon faktör 2 geni ile ilişkili mutasyonların daha çok kalıcı konjenital hipotiroidiye neden olduğu bildirilmiştir (69).

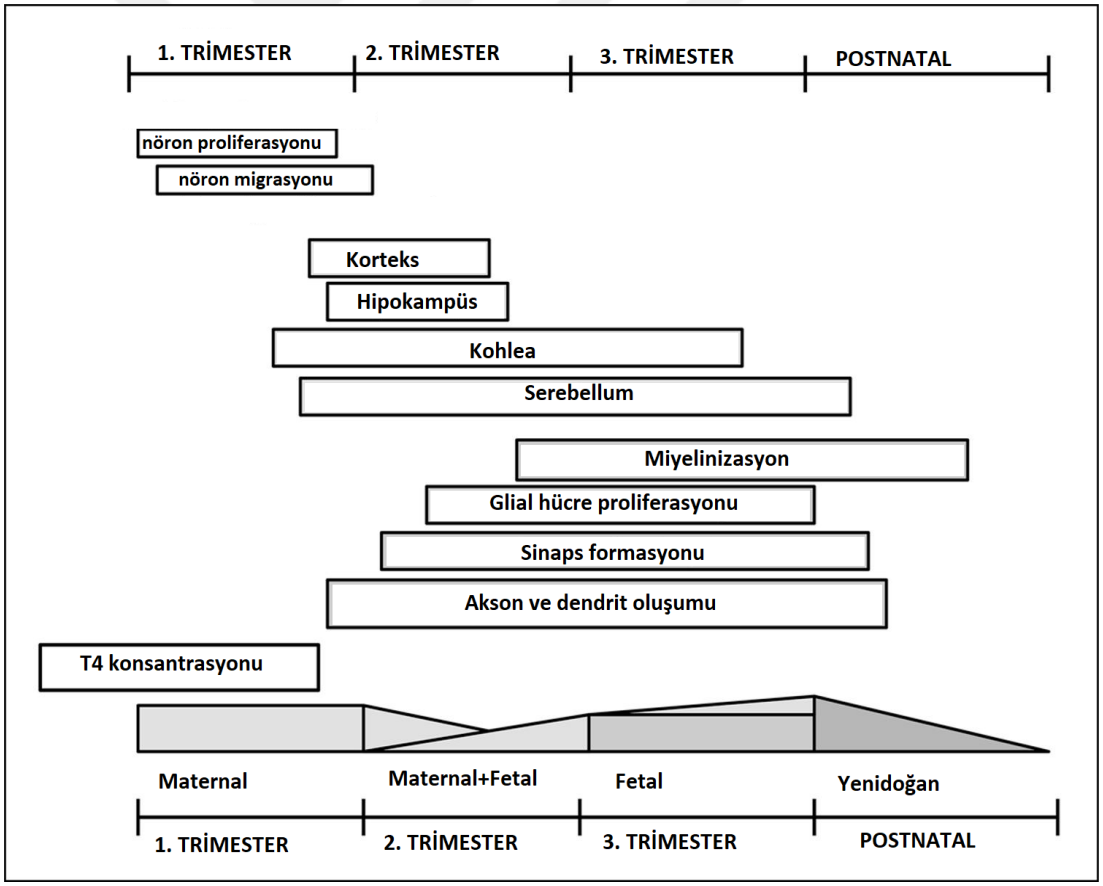
Prematürite: Geçici konjenital hipotiroidi pretermlerde daha sık görülür. Preterm bebeklerde fetal dönemde yeteri kadar iyot depolanmaması, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam olarak gelişmemiş olması ve periferde T_4 - T_3 dönüşümünün daha az yapılması gibi nedenlerle geçici hipotiroidiye eğilim vardır (70).

2.3.4. Konjenital Hipotiroidide Klinik Semptom ve Bulgular

Tiroid hormonları fetal ve postnatal dönemde beyin gelişimi üzerinde kritik rol oynamaktadır. Santral sinir sistemi gelişiminin tiroid hormonlarına duyarlı hale gelme zamanı tam olarak bilinmemekle birlikte, tiroid hormonlarının nöron proliferasyonu ve gelişimi üzerine etkilerinin ilk trimesterde başladığını bildiren

çalışmalar mevcuttur. İlk trimesterde fetal tiroid hormon üretimi henüz başlamadığı için fetüs bu dönemde maternal tiroid hormonlarına bağımlıdır (71).

Tiroid hormonları, birinci trimesterde başlayan nöron proliferasyonu ve migrasyonu üzerine etkilerinin yanısıra ilerleyen dönemlerde korteks, serebellum, kohlea, hipokampüs gibi santral sistemi bileşenlerinin gelişimi, akson miyelinizasyonu, dendrit ve sinaps oluşumu, nöron göçü üzerine etki etmektedir (72,73). Tiroid hormonları, serebral kortekste nöron dağılımı için gerekli olan Reelin proteininin gen ekspresyonunu da regüle eder. Serebellumda granüler hücrelerin dış germinal tabakadan iç germinal tabakaya göçü için tiroid hormonları gereklidir. Serebrum ve serebellumda piramidal hücreler ve purkinje hücrelerinin gelişimine etkisi vardır. Oligodendrositlerin farklılaşması ve miyelin genlerinin ekspresyonu ve myelinizasyonunda da etkilidir (74) (Şekil 3).



Şekil 3. Tiroid hormonlarının nörolojik gelişim üzerine etkisi (72)

Tiroid hormonlarının nörogelişimsel süreç üzerinde kritik rol oynamasının yanısıra diğer sistemler üzerine de önemli etkileri vardır. Kardiyovasküler sistemde vasküler direnci azaltıp, kardiyak hız ve kontraktiliteyi arttırırlar, dolayısı ile eksikliğinde bradikardi görülür. İntestinal motiliteyi hızlandırıcı etkileri, hipotiroidi durumunda kabızlık görülmesine neden olur. Böbreklerde su ve tuz atılımını arttırıcı etkisi, tiroid hormonlarının yokluğu veya yetersizliğinde ödem görülmesine neden olur. Bazal metabolik hızda ve vücut ısısında düşme, umblikal herni, geniş arka fontanel (>5 mm), uzamış sarılık, livedo retikülaris, makroglossi, zayıf beslenme, büyüme ve gelişmede gerilik diğer hipotiroidi semptom ve bulgularını oluşturur. Dishormonogenezli olgularda guatr olabilir. Diz grafisinde distal femur epifiz yokluğu saptanabilir (75).

Konjenital hipotiroidili bebeklerin %95'inden fazlasında doğumda klinik bulgu yoktur (76). Klinik bulgular daha çok yenidoğan döneminden sonra tanı alan ve tedavi almamış bebeklerde görülür. Yenidoğan döneminde klinik bulgu olmamasının nedenlerinden biri maternal T_4'ün plasentayı geçerek hiç tiroid hormonu üretemeyen bebeklerde dahi serum T_4 konsantrasyonunu normal bebeklerin %25'i ile %50'si düzeyinde tutmasıdır (77). Çoğu konjenital hipotiroidili olguda az da olsa tiroid hormon üretiminin olması klinik bulgu bulunmamasının diğer bir nedeni olarak gösterilebilir.

Fizik muayenede semptom ve bulguların değerlendirilmesinin yanısıra gebelik öyküsü de konjenital hipotiroidide bazı ipuçları sağlayabilir. Gebelik haftası 42 haftadan uzun saptanabilir (78). Tipik olarak doğum boyu ve doğum ağırlığı normal aralıkta olmakla birlikte doğum ağırlığı ve baş çevresinde artış görülebilir (79).

Konjenital hipotiroidili olguların %10'una diğer doğumsal malformasyonlar eşlik edebilir. En sık kardiyak defektler görülür (80). Tiroid hormonlarının kohlear gelişim üzerinde önemli etkileri vardır. Bu nedenle konjenital hipotiroidili olguların %10'unda işitme problemlerinin görülebileceği bildirilmiştir (81).

Genetik temelli konjenital hipotiroidili olgularda sfesifik sendromik özellikler görülebilir. Renal agenezi, atnalı böbrek gibi ürogenital anomaliler (PAX8); interstisyel akciğer hastalığı ve kore (NKX2.1); yarık damak, bifid epiglot, dikensi saç (FOXE1); Alagille sendromu (JAG1); neonatal diyabet, konjenital glokom,

karaciğer ve böbrek anormallikleri (GLIS3) eşlik eden bulgulardır (30-33, 82). Down sendromlu hastalarda konjenital hipotiroidi insidansının artmış olması nedeni ile fizik muayenede down sendromu stigmaları görülebilir (83).

2.3.5 Konjenital Hipotiroidi Tanısı

Laboratuvar Bulgular: Primer konjenital hipotiroidili olgularda serum total T_4 ve serbet T_4 (sT_4) düzeyi düşük, TSH düzeyi yüksek saptanır. Sekonder konjenital hipotiroidili olgularda ise T_4 ve sT_4 düzeyleri düşük, TSH düzeyi ise düşük, normal veya hafif yüksek olabilir. Sekonder konjenital hipotiroidili bebeklerde diğer hipofiz hormon eksikliklerini düşündüren büyüme geriliği, hipoglisemi, mikropenis veya inmemiş testis gibi durumlar varsa diğer hipofiz hormon testlerini alarak değerlendirmek gerekir.

Doğumdan hemen sonra stres nedeniyle TSH'da artış olur, düzeyi 60-70 mU/L'ye kadar yükselebilir. Birinci hafta sonunda yaklaşık 10 mU/L'ye iner. Tanısal testler alınırken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca prematüre bebekler ve akut kritik hastalığı olan term bebeklerde ilk aşamada TSH yüksekliği görülmeyebilir. Gecikmiş TSH yüksekliği tanısına yönelik olarak 15. - 30. günler arası ikinci tarama testinin yapılması tavsiye edilir (84).

Tiroglobulin düzeyi tiroid dokusunun miktarını yansıtır. Agenezi, hipoplazi veya tiroglobulin sentez bozukluklarında düşük, ektopide hafif yüksek ve dishormonogenezde çok yüksek saptanır (85,86).

Tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) seçilmiş olgularda ölçülebilir. Total T_4 düzeyi düşük olmasına karşın TSH'da yükselme olmayan bebeklerin bir kısmında TBG eksikliği saptanır. Bu durum X'e bağlı kalıtıldığı için erkek bebeklerde daha sık görülür. Total T_4 düşük olmasına karşın sT_4 düzeyi normal olduğu için tedavi gerektirmeyen olgulardır fakat TSH'da yükselme olmamasından dolayı santral hipotiroidi ile karışabileceğinden ayırıcı tanıda önemlidir (87).

İdrar iyot konsantrasyonu: İyot eksikliğini ve aşırı iyot maruziyetini gösterir. İdrar iyot düzeyi 10 mcg/dl 'nin üzerinde olmalıdır. Bu düzeyin 5-10 mcg/dl arasında olması hafif, 2-5 mcg/dl arasında olması orta, 2 mcg/dl'nin altında olması ise ağır iyot eksikliğini gösterir. 20 mcg/dl'nin üzerindeki değerler ise iyot yüklenmesini yansıtır (88).

Kemik matürasyonu: Yenidoğanda kemik matürasyonu diz grafisi ile değerlendirilir. Distal femur ve proksimal tibial epifizler düzgün gelişmişse 40. gebelik haftasını, proksimal tibial epifiz yeni çıkmışsa 37-38. gebelik haftasını, sadece distal femur epifiz çekirdeği varsa 36. gebelik haftasını gösterir (89). Kemik matürasyonunda gecikme prenatal dönemde hipotiroidinin gelişmiş olduğunun göstergesi olup çoğunlukla tiroid agenezili olgularda görülür ve kötü prognoza işaret eder (90,91).

Tiroid Ultrasonografi (USG): Klinik pratikte konjenital hipotiroidili olgularda görüntüleme yöntemi olarak tiroid ultrasonografi tercih edilmektedir. Ultrasonografi ile tiroid volümü, tiroidin yerleşim yeri ve parankim yapısı değerlendirilir. Boy x En x Derinlik x 0,523 formülü kullanılarak her bir lobun volümü hesaplanır. Yenidoğan döneminde normal tiroid volümü Chanoine ve arkadaşları tarafından 0.84 ± 0,38 ml saptanmıştır. 10. persentil değeri 0.44 ml, 90. persentil değeri 1.25 ml, 97. persentil değeri 1.5 ml olarak belirlenmiştir. Alt değerin hipoplazi, üst değerin ise guatr kriteri olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (92). Kurtoğlu S. ve arkadaşlarının çalışmasında ise median değer 0.80 ml olarak belirlenmiştir (93).

Ektopik bezlerin görüntülenmesinde ultrasonografi sintigrafi kadar güvenilir sonuç vermez (86). Son yıllarda doppler ultrasonografinin de ektopik tiroid bezini görüntülemede başarılı olduğu bildirilmiştir (94).

Tiroid Sintigrafisi: Tiroid bezinin boyutu ve lokalizasyonu hakkında bilgi verir**.** Sintigrafik görüntüleme ile tiroid bezi agenezisi, hipoplazisi, hemiagenezisi ve ektopik tiroid bezi saptanabilir. Sintigrafik inceleme tiroksin tedavisinden önce veya tedavinin ilk günlerinde yapılmalıdır. Sintigrafi I_{123} veya Teknesyum-99m ile yapılır (95). Ultrasonografide tiroid bezinin görüldüğü fakat sintigrafide tespit edilmediği olgularda TSHR mutasyonu, iyot tutulum bozuklukları veya maternal TRB-Ab nedeni ile radyonüklid tutulumunun olmaması, tiroidin kistik dejenerasyonu gibi nedenler düşünülebilir (96). Bu sebeple agenezi tanısı koyabilmek için tek başına sintigrafi yeterli değildir. Konjenital hipotiroidi tanısında ultrasonografi ve sintigrafinin birlikte yapılması önerilmektedir (97).

Konjenital hipotiroidi etyolojilerine göre tiroid ultrasonografi, tiroid sintigrafi ve tiroglobülin bulguları Tablo 3'de verildi.

Tablo 3. Tiroid disgenezi, dishormonogenez ve bazı geçici konjenital hipotiroidili olgularda tiroid ultrasonografi, tiroid sintigrafi ve serum tiroglobulin bulguları (98)

Bozukluk	Tiroid Ultrasonografi	Tiroid Sintigrafi	Serum Tiroglobulin Konsantrasyonu
Tiroid Disgenezi			
Tiroid bezinin görünüşte yokluğu	Tiroid dokusu görülemez	Aktivite tutulumu izlenmez	Saptanabilir (≥ 2 µg/L)
Tiroid bezinin gerçek yokluğu	Tiroid dokusu görülemez	Aktivite tutulumu izlenmez	Saptanamaz
Ektopi	Tiroid dokusu görülemez veya ektopik doku görülebilir (özellikle sublingual ve perihyoid lokalizasyonda)	Ektopik bezde tutulum var	Genellikle ↑ Normal veya ↓ olabilir
İn situ hipoplazi	Küçük ötopik bez	Normal lokalizasyondaki bezde düşük seviyede tutulum var	Normal veya ↓
Hemiagenezi	Hemitiroid	Hemitiroid	Normal
Dishormonogenez			
NIS/SCL5A5	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu izlenmez veya ↓↓	↑
Tiroid Peroksidaz TPO	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑↑
Dual Oksidaz 2/ Dual Oksidaz Matürasyon Faktör 2	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑
Tiroglobülin TG	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var, normal perklorat kovma testi	↓↓ veya saptanamaz
Pendred Sendromu, Pendrin PDS/ SCL26A4	Normal veya büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↑↑, pozitif perklorat kovma testi	↑
Dehalogenaz, IYD/DEHAL1	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var, normal perklorat kovma testi	↑
Geçici Konjenital Hipotiroidi			
Akut iyot fazlalığı	İn situ normal tiroid bezi	Aktivite tutulumu izlenmez	Normal veya ↓
Kronik iyot eksikliği	Büyük tiroid bezi	Aktivite tutulumu var	↑
Maternal Bloke Edici Antikorlar	Normal veya küçük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↓ veya izlenmez	Normal veya ↓
TSH reseptör	Normal veya küçük tiroid bezi	Aktivite tutulumu ↓ veya izlenmez	Normal veya ↓

Diğer Laboratuvar Bulgular: Konjenital hipotiroidili bebeklerde hipoglisemi, hiponatremi, kreatin yüksekliği görülebilir (99,100).

2.3.6 Konjenital Hipotiroidi Tarama Programı

Konjenital hipotiroidide doğumda hastalığa özgü klinik bulgunun olmaması, tanının doğumdan sonra ilk birkaç hafta içinde konulduğu olgularda tedaviye erken başlanılması ile komplikasyonların önlenebilmesi, tedavinin etkin ve ucuz olması tarama programının gerekliliğini gündeme getirmiştir.

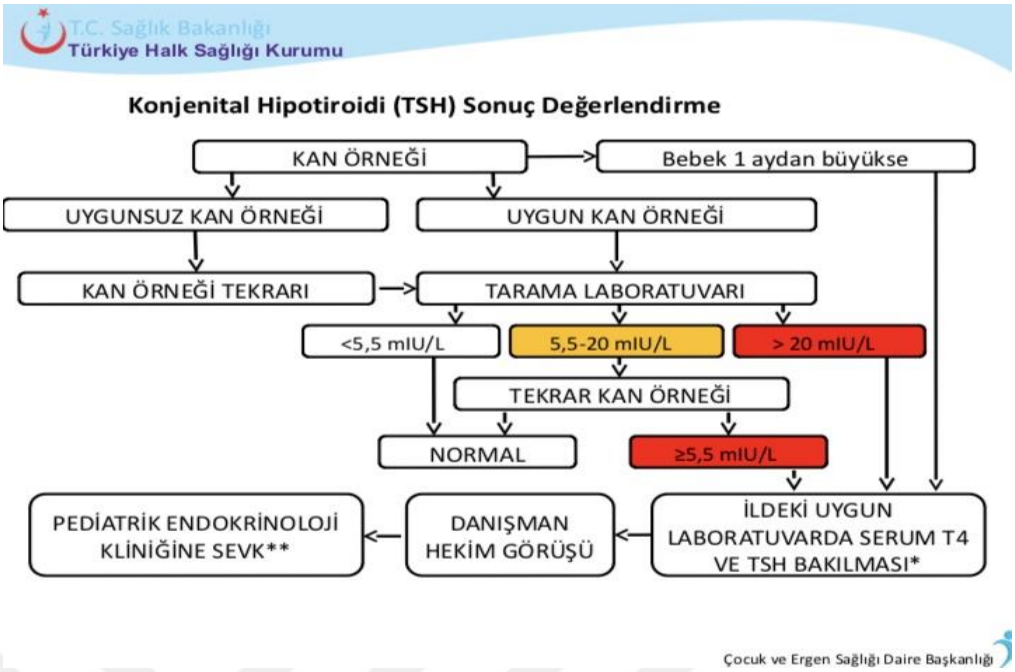
Konjenital hipotiroidi tarama programı ilk olarak 1974 yılında Quebec, Kanada, Pittsburgh ve Pennsylvania'da başlamıştır (101,102). Ülkemizde ise daha önceden yerel taramalar yapılmış olmakla birlikte ilk kez 25 Aralık 2006'da Türkiye genelinde fenilketonüri taraması ile birlikte konjenital hipotiroidi taraması uygulanmaya başlanmıştır (7, 103-105).

Konjenital hipotiroidi taraması, topuk bölgesinden filtre kağıdına alınan kan örneğinden TSH, sT_4 veya her ikisinin ölçülmesi ile yapılmaktadır. İdeal tarama yöntemi TSH ile T_4 ölçümünün birlikte yapılmasıdır. İkili ölçüm ile primer hipotiroidi ve aynı zamanda santral hipotiroidi tanısı konulabilmekte, ayrıca tiroksin bağlayıcı globülin eksikliği de tespit edilmekte ve potansiyel olarak hipertiroidi saptanabilmektedir. Ülkemizde ve çoğu Avrupa ülkesinde ekonomik nedenlerden dolayı TSH ile tarama yapılmaktadır. TSH ile yapılan tarama, TSH yükselmesinin geciktiği durumlar, santral hipotiroidi, tiroksin bağlayıcı globulin eksikliği ve hipotiroksinemi durumlarını değerlendirmede hatalı sonuç vermektedir (106,107). T_4 ile taramada ise T_4 değeri normal olan, ancak sonradan TSH yüksekliği gelişen vakalar gözden kaçmaktadır.

Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından yürütülen Ulusal Neonatal Tarama Programı takvimine göre doğumdan sonraki 3. ve 5. günler arasında ilk topuk kanı örneği alınmaktadır. Ancak, mümkün olduğunca çok sayıda bebeğe ulaşabilmek için; sağlık kurumlarında doğan bebeklerin sağlık kurumunu terk ettiği son anda kan örneği alınması, yeterince beslenmeden kan örneği alınmışsa ailenin ilk hafta içinde en yakın sağlık merkezine başvurarak yeni kan örneği aldırması konusunda bilgilendirilmesi tarama programı klavuzlarında önerilmektedir (107).

Kan alındıktan sonra kuruması için oda sıcaklığında (18-22°C) 2-3 saat bekletilmesi, bu esnada kan örneğinin doğrudan ısı ve ışık ile temasının engellenmesi önerilmektedir. Örnek kuruduktan sonra nem almayacak şekilde zarf içine konularak, bulunduğu ilin Halk Sağlığı Müdürlükleri, Toplum Sağlığı Merkezleri veya İlçe Sağlık Grup Başkanlıkları bünyesinde bulunan Neonatal Tarama Programı birimlerine gönderilmektedir. Bu merkezlerde toplanan topuk kanı örnekleri Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Olmayan Hastalıklar ve Kanser Başkan Yardımcılığı, Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığının Ankara ve İstanbul Yenidoğan Tarama Laboratuvarları'na gönderilmektedir (10). Türkiye'nin doğu bölgelerinin tarama örnekleri Ankara, batı bölgelerinin tarama örnekleri ise İstanbul laboratuvarlarında çalışılmaktadır. Tarama örneğinde TSH değerinin yüksek saptandığı olgularda konjenital hipotiroidi tanısı serumda T_4 (ve/veya sT_4) ve TSH ölçümü ile teyit edilir. Serumda T_4'ün düşük, TSH'nın yüksek bulunması konjenital hipotiroidi tanısını doğrular.

Taramanın başladığı ilk yıllarda TSH eşik değeri 20 mU/L olarak belirlenmiş olup, tanı alamayan olguların saptanması üzerine Ocak 2009'da TSH eşik değeri 15 mU/L'ye düşürülmüştür (10). 2016'da ise TSH eşik değeri 5,5 mU/L olarak güncellenmiştir. Filtre kağıdına uygun olarak alınan kan örneğinden çalışılan TSH değeri 5,5 mU/L'nin altında ise bebek tarama testinden geçmiş olarak kabul edilir. 5,5 mU/L ile 20 mU/L arasındaki değerlerde filtre kağıdına kan örneği tekrar alınır. Tekrarlanan örnekte TSH değeri 5,5 mU/L'nin üzerinde saptanan veya ilk kan örneğinde 20 mU/L'nin üzerinde saptanan tüm olgular; topuk kanı alınırken doldurulan kayıt formundaki aile iletişim bilgileri kullanılarak, serum T_4 ve TSH bakılmak üzere uygun merkezlere yönlendirilir (Şekil 4).



Şekil 4. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı Konjenital Hipotiroidi Akış Şeması

2.3.7 Ulusal Topuk Kanı Tarama Programında TSH Yüksekliği Saptanan Hastaların Yönetimi

Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu konjenital hipotiroidi tarama, tedavi ve izlem rehberinde, topuk kanı TSH değeri 40 mU/L'nin üzerinde saptanan olgulara, aynı gün içinde venöz TSH ve sT_4 ölçülemediği durumda vakit kaybedilmeden tedavi başlanılması önerilmektedir. Topuk kanı TSH değeri 40 mU/L'nin altında saptanan olgularda venöz TSH ve sT4 ölçülmesi, sT_4 düzeyi yaşa göre düşük olan veya sT_4 düzeyi normal olsa da TSH değeri 20 mU/L'nin üzerinde olan her olguya tedavi başlanılması önerilmektedir. Venöz TSH değerinin 6 mU/L ile 20 mU/L arasında olması durumunda tiroid bezi görüntülemesinin yapılması, tiroid ultrasonografi ve/veya tiroid sintigrafide disgenezi saptanan olgulara tedavi başlanılması, disgenezi saptanmayan olguların izlenmesi, izlemde venöz TSH değeri 20 mU/L'nin üzerinde saptanırsa tedavi başlanması önerilmektedir. Üçüncü haftada TSH 6 mU/L ile 20 mU/L arasında ölçülen olgulara tedavi başlanabileceği veya 4-8 hafta tedavisiz izlenebileceği, TSH 10 mU/L üzerinde ölçülmesi durumunda tedavi başlanabileceği belirtilmektedir (98).

2.3.8 Konjenital Hipotiroidide Tedavi, İzlem Ve Prognoz

Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgularda tedavide temel amaç klinik ve biyokimyasal olarak ötiroidi oluşturarak normal nörolojik gelişimi sağlamaktadır.

Tedavide ilk seçenek oral yolla kullanılan levotiroksin (LT4)'dir. Önerilen LT4 başlangıç dozu 10-15 mcg/kg/gündür (108). Tanı konulur konulmaz tedavi başlanılmalıdır. İdeal olan yaşamın ilk 15 günü içerisinde tedavinin başlanmasıdır. Tedavinin geç ve/veya düşük dozda başlanması kötü nörolojik prognoz ile ilişkili bulunmuştur (98, 109-110). Tedavi başlandıktan sonra tiroid hormon düzeyleri iki haftadan daha kısa sürede normale gelen olgularda bilişsel, dikkat ve başarı skorları; iki haftadan daha uzun sürede normale gelen olgulardan daha iyi bulunmuştur (111).

LT4'ün sabahları aç karnına tek doz olarak alınması önerilmektedir. Yiyecekler ile alındığında emilimi azalmaktadır. Demir, kalsiyum, alüminyum hidroksit, kolestiramin içeren ilaçlar, soya proteini içeren formula mama LT4 emilimini bozmaktadır (112). LT4 tedavisinde tablet form önerildiği için, kullanım kolaylığı sağlaması açısından tabletin ezilmesi ve 1-2 ml su veya anne sütü ile karıştırılması ve şırınga ile oral yoldan uygulanması tavsiye edilmektedir.

Konjenital hipotiroidi tedavisinde izlem serum sT_4 ve TSH düzeyleri ölçülerek yapılmaktadır. Tedavide uygun tiroid hormon düzeyinin sağlanması prognoz açısından oldukça önemlidir. Yetersiz sT_4 düzeyi tedavi başarısını azaltırken, sT_4'te aşırı yükselme kraniyosinostoz, dikkat ve gelişim bozuklukları gibi komplikasyonlara neden olabilir (113,114). İzlemde serum TSH düzeyinin yaşa göre normal aralıkta, serum sT_4 düzeyinin ise yaşa göre normal aralığın üst yarısında tutulması hedeflenmektedir (98). Yaşa göre normal TSH ve sT_4 düzeyleri Tablo 4'te verildi.

Tablo 4. Yaşa göre normal serum sT4 ve TSH düzeyleri (115)

Yaş	sT_4	TSH
Kord kanı	0,9-2,2	1,0-17,4
1-4 gün	2,2-5,3	1,0-20,0
1-4 hafta	0,9-2,3	0,5-6,5
1-12 ay	0,8-1,8	0,5-6,5
1-7 yaş	1,0-2,1	0,7-5,7
8-20 yaş	0,8-1,9	0,7-5,7
21-45 yaş	0,9-2,5	0,4-4,2

Konjenital hipotiroidili olgularda izlemde uygun doz ayarlamasının yapılabilmesi için kontrole çağırma periyotları belirlenmiştir. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği serum T_4, sT_4 ve TSH ölçüm aralıkları (108):

- Tedavi başlandıktan 2 ve 4 hafta sonra
- Hayatın ilk 6 ayında her 1 ila 2 ayda bir
- 6 ay ile 3 yaş arasında her 3 ila 4 ayda bir
- 3 yaş sonrası büyüme tamamlanıncaya kadar her 6 ila 12 ayda bir
- Doz değişikliklerinden 2 hafta sonra
- Tedaviye uyumda şüphe veya anormal sonuçlar varsa daha sık aralıklarla

kontrol önerilmektedir.

Konjenital hipotiroidinin kalıcı olduğu tiroid agenezisi, ektopik tiroid veya dishormonogez gibi durumlarda ömür boyu tiroid hormon replasmanı gerekmektedir. Geçici hipotiroidi düşünülen olgularda ise 3 yaş sonrası LT4 tedavisi bir ay süreyle kesilir. Bu süre sonunda tiroid hormon düzeyleri normal sınırlar içinde ise geçici hipotiroidi olarak kabul edilir. Periyodik takiplere devam edilerek büyüme ve gelişme değerlendirilir. Hipotiroidi düşündüren klinik bulgu varlığında testler tekrarlanır ve gerekirse tedavi tekrar başlanır ve etyolojiye yönelik ileri tetkikler planlanır. Üç yaşında 2 mcg/kg/gün'den daha az dozda LT4 kullanan hastaların geçici konjenital hipotiroidi olma olasılığı yüksektir (116).

Tedavi alan konjenital hipotiroidi olgularında nörolojik ve gelişimsel prognoz oldukça iyidir. Erken ve uygun dozda yeterli süre tedavi alan hastaların yaşamın ileri dönemlerinde global IQ skorları normal bebekler ile benzer bulunmuştur (117,118). Bununla birlikte, özellikle çok düşük sT4 düzeyi ile doğan bebeklerde optimal tedaviye rağmen, motor gelişim, sözel beceri, dikkat, hafıza gibi birçok farklı alanda hafif düzeyde eksiklikler olabileceği bildirilmiştir (119-122).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH yüksekliği saptanarak, 30.09.2015 - 01.04.2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirilen olgular dahil edildi.

Çalışmanın etik kurul onayı 29.09.2015 tarihinde Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Çalışma öncesi tüm hastaların ailelerine bilgilendirilmiş gönüllü onam formu imzalatıldı.

Başvuran tüm olguların doğum tarihi, başvuru tarihi, postnatal yaşı, cinsiyeti, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı öğrenildi. Topuk kanının kaç kez alındığı, kaçıncı günlerde alındığı ve sonuçları kaydedildi. Ailede tiroid hastalığı olup olmadığı, tiroid hastalığı varsa kimde olduğu ve tanının ne olduğu, ailede konjenital hipotiroidi tanısı alan birey olup olmadığı, varsa kimde olduğu öğrenildi ve kaydedildi. Anne baba arasında akrabalık öyküsü sorgulandı. Annede ve bebekte iyot maruziyeti olup olmadığı, varsa ne ile olduğu, gebelikte kullanılan tuzun iyot durumu, annenin gebelikte vitamin, iyotlu ekspektoran ve başka grup ilaç kullanımı olup olmadığı sorgulandı. Başvuruda vücut ağırlığı (VA), boy ve baş çevresi ölçüldü. Tüm hastalar konjenital hipotiroidi klinik bulgularına yönelik sorgulandı ve muayene edildi. Letarji, inaktivite, hipotoni, beslenme güçlüğü, beslenirken uykuya dalma, kabızlık, karında distansiyon, göbek fıtığı, uzamış sarılık, galaktore, zayıf sesle ağlama, hipotermi, kutis marmoratus, burun tıkanıklığı, kuru ve kaba cilt yapısı olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi. Fizik muayenede eşlik edilen anomali olup olmadığı değerlendirildi. Fizik muayenede guatr olup olmadığı kaydedildi. Serum TSH, sT_4 ve serbest T_3 (sT_3) düzeyi ölçüldü. TSH düzeyi 20 µIU/ml'nin üzerinde ve/veya sT_4 düzeyi 0,9 ng/dL'nin altında olan olgulara konjenital hipotiroidi tanısı konularak tedavi başlandı. Serum TSH ve sT_4 düzeyi normal olan olgular iki hafta sonra kontrole çağırıldı. Kontrolde tiroid fonksiyon testleri normal olan olgular takipten çıkarıldı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda tanıda serum tiroglobulin, TSH reseptör bloke edici antikor ve spot idrar iyot düzeyi ölçüldü. Tiroid ultrasonografi ile tiroid bezi lokalizasyonu, volümü ve parankim ekojenitesi

değerlendirildi. Tiroid sintigrafisi ile tiroid bezi lokalizasyonu, volümü ve aktivitesi değerlendirildi. Konjenital hipotiroidi tanısı konulan olgular Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerisi (108)'ne uygun olarak tedavi başlangıcından 2 ve 4 hafta sonra, ilk 6 ay aylık, 6 ay - 1 yaş arası 2 ayda bir, 1 - 3 yaş arası ve sonrasında 3 ayda bir kontrole çağrılarak muayene edildi. Boy, vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçülerek standart deviasyon skoru (SDS) hesaplandı. Serum TSH ve sT_4 düzeyleri ölçüldü. Vücut ağırlığına göre alınan LT4 dozu mcg/kg/gün biriminde hesaplanarak kaydedildi.

3.1.Antropometrik Ölçümler

Olguların poliklinik değerlendirmelerinde Seca marka 834 model ağırlık ölçer ile vücut ağırlıkları, F Bosch Medizintechnik marka boy ölçer ile boyları, aynı kağıt mezura ile baş çevreleri ölçüldü.

Olguların boy SDS'leri ülkemiz verilerine göre (123) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Boy SDS=(Hastanın boyu (cm) - yaşa göre normal boy (cm)) / Standart sapma

Olguların vücut ağırlığı SDS'leri ülkemiz verilerine göre (123) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Vücut ağırlığı SDS=(Hastanın vücut ağırlığı (kg) - yaşa göre normal vücut ağırlığı (kg)) / Standart sapma

Olguların baş çevresi SDS'leri ülkemiz verilerine göre (123) aşağıdaki formül ile hesaplandı.

Baş çevresi SDS=(Hastanın baş çevresi (cm) - yaşa göre normal baş çevresi (cm)) / Standart sapma

3.2. Laboratuvar Testlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid stimüle edici hormon, sT_4, ve sT_3 kemiluminometrik yöntem ile AdviaCentaur XP marka cihazla hastanemiz merkez laboratuvarında ölçüldü.

Tiroglobulin düzeyi immunoassay yöntem ile Siemens marka İmmulite 2000 analizör cihazında İmmulite 2000-Tiroglobulin kiti ile Kamu Hastaneler Birliği İkinci Bölge Merkez Laboratuvarı'nda ölçüldü.

Tiroid stimüle edici hormon reseptör bloke edici antikor düzeyi radyoimmunassay yöntem ile Bertholol 1B2111 cihazında Beckmann Coulter RRA Anti-R TSH kiti ile hastanemiz merkez laboratuvarında ölçüldü.

Spot idrar iyot düzeyi ICP-MS analiz tekniği kullanılarak Agilent 7500 marka ICP-MS cihazı ile Ankalab laboratuvarında ölçüldü.

Referans Aralıkları

TSH düzeyi

0-8 gün	0,5-20 µIU/mL
8 gün-2 ay	0,5-9 µIU/mL
2 ay-2 yaş	0,5-6,5 µIU/mL
2 yaş-6 yaş	0,6-6,3 µIU/mL

sT_4 düzeyi

0-8 gün	0,8-2,3 ng/dL
8 gün-13 ay	0,9-2,3 ng/dL
13 ay-6 yaş	0,9-2,1 ng/dL

sT_3 düzeyi

0-2 ay	2-7,6 pg/mL
>2 ay	2-6,5 pg/mL

TG düzeyi

<1,6 ng/mL	Düşük (< 2,5 persentil)
1,6 - 58 ng/mL	Normal (2,5 - 97 persentil)
>58 ng/mL	Yüksek (> 97 persentil)

TRB-Ab düzeyi

<1,2 IU/L	Negatif
1,2 – 1,5 IU/L	Sınırda Pozitif
>1,5 IU/L	Pozitif

İdrar İyot düzeyi

<100 μg/L düşük

100 - 700 μg/L normal

>700 μg/L yüksek

3.3. Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Tiroid ultrasonografisi hastanemiz Radyoloji Departmanında 7,5-MHz lineer probla Toshiba marka Alpro 500 cihazıyla radyoloji uzman doktoru tarafından yapıldı. Tiroid volümü her lob için aşağıdaki metodla en uzun longitudinal (D1), ön arka (D2) ve en geniş transvers (D3) çapın cm olarak çarpımı ve her iki lobun hacminin toplamıyla ml olarak belirlendi.

Elipsoid cisimlerin hacim formülü: en x boy x derinlik x π/6 (0,523)

Tiroid volümü yenidoğan dönemi için 10. persentil değeri olan 0,64 ml'nin altında olan olgular hipoplazik, 97. persentil değeri olan 1,15 ml'nin üzerinde olan olgular hiperplazik, 0,64 ml ve 1,15 ml arasında olan olgular normal volüm olarak değerlendirildi (124).

Tiroid sintigrafisi hastanemiz Nükleer Tıp Bölümünde General Elektrik Millenium marka cihaz ve gamma kamera ile Teknesyum 99m Perteknetat kullanılarak yapıldı. Aktivite tutulumu değerlendirildi.

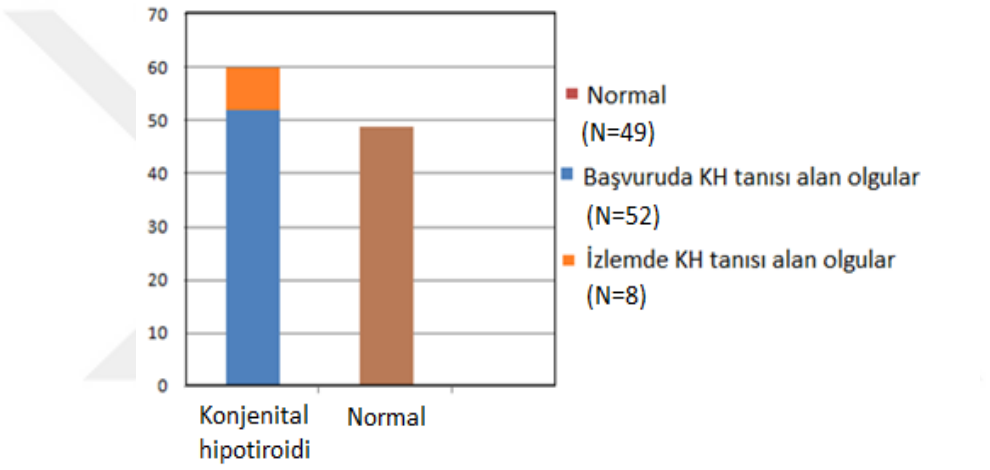
3.4. İstatistiksel Yöntem

Tanımlayıcı istatistiklerin sunumunda; ölçümle elde edilen veriler ortalama ± standart sapma ve (minimum - maksimum) olarak, kategorik veriler ise sayı (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplardaki niteliksel özelliklerin karşılaştırılmasında çapraz tablo analizleri, Pearson ve Fisher Kesin Ki-kare testleri kullanıldı. Gruplardaki sayısal ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile incelendi. İki grup karşılaştırmaları sayısal ölçümlerde normal dağılım gösterenler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics versiyon 22 paket programı kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ alındı.

4.BULGULAR

Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında alınan topuk kanı örneğinde TSH yüksekliği saptanarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Endokrinoloji Polikliniği'ne yönlendirilen 109 olgu çalışmaya dahil edildi. Oguların 52'si (%47,7) başvuruda, 8'i (%7,3) izlemde olmak üzere toplam 60 (%55) olgu konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Tiroid fonksiyon testleri normal olarak saptanan 49 (%44,9) olgunun verileri sağlıklı grup başlığı altında incelendi (Şekil 5).



Şekil 5. TSH yüksekliği ile yönlendirilen olguların tanısal dağılımı

4.1. Başvuruda Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

TSH yüksekliği ile yönlendirilen 109 olgunun doğum haftası değerlendirildiğinde; ortalama doğum haftası 38,07 ± 2,30 (28 - 42) olup, olguların 92'si (%84,4) term, 17'si (%15,6) pretermdi. Olguların 53'ü (%48,6) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile, 56'sı (%51,4) sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Kırk dokuz (%45) olgu kız, 60 (%55) olgu erkekti. Doğum ağırlığı ortalaması 3042,06 ± 593,2 (1000 - 4750) gramdı.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan 60 olgunun doğum haftası değerlendirildiğinde; ortalama doğum haftası 38,3 ± 1,65 (33 - 42) olup, olguların 51'i (%85) term, 9'u (%15) pretermdi. Olguların 30'u (%50) NSVY ile, 30'u (%50)

C/S ile doğmuştu. Yirmi dokuz (%48,3) olgu kız, 31 (%51,7) olgu erkekti. Doğum ağırlığı ortalaması 3064,3 ± 510,47 (1280 - 3980) gramdı.

Sağlıklı 49 olgunun doğum haftası değerlendirildiğinde; ortalama doğum haftası 37,6 ± 2,88 (28 - 42) olup, olguların 41'i (%83,7) term, 8'i (%16,3) pretermdi. Olguların 23'ü (%46) NSVY ile, 26'sı (%54) C/S ile doğmuştu. Yirmi (%40,8) olgu kız, 29 (%59,2) olgu erkekti. Doğum ağırlığı ortalaması 3014 ± 685 (1000 - 4750) gramdı.

Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta ortalama doğum haftası benzerdi (p=0,215). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta term/preterm oranı benzerdi (p=0,850). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta NSVY veya C/S ile doğum oranı benzerdi (p=0,750). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,433). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta ortalama doğum ağırlığı benzerdi (p=0,751) (Tablo 5).

Tablo 5. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda demografik ve klinik özellikler

Demografik ve Klinik Özellikler				
	Tüm grup **n=109**	**Konjenital hipotiroidili grup (KH+)** **n=60**	**Sağlıklı grup (KH-)** **n=49**	**KH+/KH- p değeri**
Cinsiyet **Kız** **Erkek**	49 (%45) 60 (%55)	29 (%48,3) 31 (%51,7)	20(%40,8) 29(%59,2)	0,433
Doğum haftası **Ortalama**	38,07±2,30	38,3±1,65	37,6±2,88	0,215
Doğum haftası **Term** **Preterm**	92(%84,4) 17(%15,6)	51 (%85) 9 (%15)	41(%83,7) 8(%16,3)	0,850
Doğum şekli **NSVY** **C/S**	53(%48,6) 56(%51,4)	30(%50) 30(%50)	23(%46) 26(%54)	0,750
Doğum Ağırlığı (gram)	3042,06±593,2	3064,3±510,47	3014±685	0,751

Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında tüm grupta 109 olguda 1 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 1 (%0,91), 2 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 100 (%91,74), 3 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 8'di (%7,33). Konjenital hipotiroidi tanısı alan 60 olgunun 58'inde (%96,66) topuk kanı 2 kez, 2'sinde (%3,33) 3 kez alınmıştı. Sağlıklı grupta ise 1 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 1 (%2), 2 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 42 (%85,71), 3 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 6'ydı (%3,33). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta topuk kanı alınma sayısı benzerdi (p=0,085).

Tüm grupta birinci tarama zamanı 1,97 ± 1,58 (0 - 7) gündü. Konjenital hipotiroidili grupta birinci tarama zamanı 1,8 ± 1,39 (0 - 7) gündü. Sağlıklı grupta birinci tarama zamanı 1,95 ± 1,79 gündü (0 - 7). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grupta birinci tarama zamanı arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,602). Tüm grupta birinci TSH tarama sonucu 34 olguda öğrenilebildi. Taramadan yönlendirilen 109 olgunun 34'ünde birinci tarama sonuçları yazılıydı. Bu 34 olguda birinci tarama TSH sonucu 13,72 ± 17,41 'di (0,93 - 92,07). On beş konjenital hipotiroidili olguda birinci tarama TSH sonucu 12,89 ± 12,82 (0,93 - 55) µIU/mL, 19 sağlıklı olguda birinci tarama TSH düzeyi 14,38 ± 20,6 µIU/mL'ydı (5,50 - 92,07). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında birinci tarama TSH sonucu açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,706).

Tüm grupta ikinci tarama zamanı 8,5 ± 4,62 (4 - 30) gündü. Konjenital hipotiroidili grupta ikinci tarama zamanı 8,72 ± 4,95 (4 - 30) gündü. Sağlıklı grupta ikinci tarama zamanı 8,21 ± 4,22 gündü (4 - 30). Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grupta ikinci tarama zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,602). Tüm grupta ikinci TSH tarama sonucu 52 olguda öğrenilebildi. Bu 52 olguda ikinci tarama TSH sonucu 27,2 ± 29,3'tü (3,09 - 106,28). Otuz konjenital hipotiroidili olguda ikinci tarama TSH sonucu 35,86 ± 30,48 (5,53 - 100) µIU/mL, 22 sağlıklı olguda ikinci tarama TSH sonucu 15,53 ± 23,73 µIU/mL (3,09 - 106,28) idi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında ikinci tarama TSH sonucu açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,003).

Tüm grupta üçüncü tarama zamanı 15,9 ± 5,43 (10 - 30) gündü. Konjenital hipotiroidili grupta üçüncü tarama zamanı 17,25 ± 6,47 (10 - 30) gündü. Sağlıklı

grupta üçüncü tarama zamanı 14,42 ± 3,86 (10 - 20) gündü. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grupta üçüncü tarama zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,397). Tüm grupta üçüncü tarama TSH sonucu 5 olguda öğrenilebildi. Bu 5 olguda üçüncü tarama TSH sonucu 6,5 ± 5,98 µIU/mL (0,37 - 15,43)'ydi. İki konjenital hipotiroidili olguda üçüncü tarama TSH sonucu 7,9 ± 10,6 µIU/mL (0,37 - 15,43), 3 sağlıklı olguda üçüncü tarama TSH sonucu 5,71 ± 3,46 µIU/mL (2,94 - 9,60)'ydi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ve sağlıklı grup karşılaştırıldığında üçüncü tarama TSH sonucu açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=1,00).

Tüm grupta ve ayrı ayrı gruplarda TSH tarama zamanı ve sonuçları Tablo 6'da verildi.

Tablo 6. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda topuk kanı TSH tarama sayısı, günü ve düzeyi

Topuk Kanı TSH Tarama Sayısı, Günü ve Düzeyi				
	Tüm grup n=109	**Konjenital hipotiroidili grup (KH+) n=60**	**Sağlıklı grup (KH-) n=49**	**KH+/KH- P değeri**
Tarama sayısı **1 kez** **2 kez** **3 kez**	1(%0,91) 100(%91,74) 8(7,33)	0(%0) 58(%96,66) 2(%3,33)	1(%2,04) 42(%85,71) 6(%12,24)	0,085
1. tarama zamanı (gün)	1,87±1,58	1,8±1,39	1,95±1,79	0,830
1. tarama TSH düzeyi (µIU/mL)	13,72±17,41 (0,93 - 92,07) (n=34)	12,89±12,82 (0,93 - 55) (n=15)	14,38±20,65 (5,50 - 92,07) (n=19)	0,706
2. tarama zamanı (gün)	8,5±4,62	8,72±4,95	8,21±4,22	0,602
2. tarama TSH düzeyi (µIU/mL)	27,2±29,3 (3,09 - 106,28) (n=52)	35,86±30,4 (5,53 - 100) (n=30)	15,53±23,73 (3,09 - 106,28) (n=22)	0,003
3. tarama zamanı (gün)	15,9±5,43	17,25±6,47	14,42±3,86	0,397
3. tarama TSH düzeyi (µIU/mL)	6,5±5,98 (0,37 - 15,43) (n=5)	7,9±10,6 (0,37 - 15,43) (n=2)	5,71±3,46 (2,94 - 9,60) (n=3)	1,00

Tüm grupta 48 (%44) olguda ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. Konjenital hipotiroidili 60 olgunun 26'sında (%43,3), sağlıklı gruptaki 49 olgunun 22'sinde (%44,8) ailede tiroid hastalığı öyküsü vardı. İki grup arasında ailede tiroid hastalığı

öyküsü benzerdi (p=0,870). Konjenital hipotiroidili grupta ailede tiroid hastalığı öyküsü olan olguların 8'inin (%30,76) annesinde, 1'inin (%3,84) babasında, 2'sinin (%7,78) kardeşinde, 21'inin (%80,7) ikinci derece akrabalarında tiroid hastalığı mevcuttu. Beş konjenital hipotiroidili olgunun hem annesinde hem ikinci derece akrabasında, bir konjenital hipotiroidili olgunun hem anne hem babasında tiroid hastalığı mevcuttu. Altı olgunun annesinde hipotiroidi ve guatr, 1 olgunun annesinde hipotiroidi ve tiroid nodülü, 1 olgunun annesinde graves hastalığı vardı. Bir olgunun babasında hipertiroidi, 2 olgunun kardeşinde konjenital hipotiroidi, 12 olgunun anneanne veya babaannesinde guatr ve tiroidektomi öyküsü, 1 olgunun anneannesinde, 1 olgunun teyzesinde graves hastalığı, 1 olgunun teyzesinde guatr, 1 olgunun halasında tiroid nodülü, 1 olgunun annesinin amcasında hipertiroidi, 3 olgunun annesinin teyzesinde ve 1 olgunun annesinin halasında tanısı bilinmeyen tiroid hastalığı öyküsü mevcuttu.

Tüm grupta 12 (%11) olguda ailede konjenital hipotiroidi öyküsü pozitifti. Ailede konjenital hipotiroidi öyküsü konjenital hipotiroidili olguların 7'sinde (%11,22), sağlıklı olguların 5'inde (%10,20) mevcuttu. Ailede konjenital hipotiroidi öyküsü açısından konjenital hipotiroidi tanısı alan ve almayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=1,00). Konjenital hipotiroidili grupta ailede konjenital hipotiriodi öyküsü olan olguların 2'sinin (%28,6) kardeşinde, 1'inin (%14,3) birinci derece kuzeninde, 4'ünün (%57,1) ikinci derece kuzeninde konjenital hipotiroidi mevcuttu. Sağlıklı grupta ise 2 (%40) olgunun kardeşinde, 2 (%40) olgunun birinci derece kuzeninde, 1 (%20) olgunun ikinci derece kuzeninde konjenital hipotiroidi hikayesi vardı.

Tüm grupta 23 (%21,1) olguda anne baba arasında akrabalık öyküsü pozitifti. Konjenital hipotiroidi tanısı alan 19 (%31,7) olguda, konjenital hipotiroidi tanısı almayan 4 (%8,16) olguda anne ve baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Anne baba arasında akrabalık öyküsü açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,004).

Ulusal tarama programından yönlendirilen tüm grupta ve konjenital hipotiroidi tanısı alan ve almayan grupta ailede tiroid hastalığı, ailede konjenital hipotiroidi hikayesi ve akrabalık oranları Tablo 7'de verildi.

Tablo 7. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda ailede tiroid hastalığı, ailede konjenital hipotiroidi hikayesi ve akrabalık öyküsü

Aile Özellikleri				
	Tüm grup **n=109**	**Konjenital hipotiroidili grup (KH+)** **n=60**	**Sağlıklı grup (KH-)** **n=49**	**KH+/KH- P değeri**
Ailede tiroid hastalığı **Anne** **Baba** **Kardeş** **Diğer**	48(%44) 16(%24,2) 6(%9,12) 6(%9,12) 38(%57,57)	26(%43,3) 8(%25) 1(%3,12) 2(%6,25) 21(%65,62)	22(%44,8) 8(%27,58) 2(%6,89) 2(%6,89) 17(%58,68)	0,870
Ailede konjenital hipotiroidi **Kardeş** **Kuzen** **Diğer**	12(%11) 4(%33,3) 3(%25) 5(%41,7)	7(%11,22) 2(%28,6) 1(%14,3) 4(%57,1)	5(%10,20) 2(%40) 2(%40) 1(%20)	1,00
Akrabalık öyküsü	23(%21,1)	19(%31,7)	4(%8,16)	0,004

Normal spontan vajinal yol ile doğumda pelvik bölgeye uygulanan batikon, sezaryen sırasında abdominal ve pelvik bölgeye uygulanan batikon öyküsü dışında tüm grupta annelerde ek iyot maruziyeti yoktu. İyot maruziyeti ulusal tarama programından yönlendirilen tüm grupta 17 (%15,6) olguda mevcuttu. Konjenital hipotiroidili olguların 11'inde (%15,6) iyot maruziyeti vardı. Bu maruziyet olguların 10'unda (%90,9) göbek bakımı için kullanılan batikon, 1'inde (%9,1) ise sepsis nedeni ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışı sırasında santral venöz yol bakımı için kullanılan batikon aracılığıylaydı. Konjenital hipotiroidi saptanmayan olguların ise 6'sında (%12,2) iyot maruziyeti vardı. Bu olguların 5'inde (%83,3) iyot maruziyeti göbek bakımı için kullanılan batikon ile, 1'inde (%16,7) ise yara yeri temizliği için kullanılan batikonlaydı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan ve almayan grupta iyot maruziyeti açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,544).

Gebelikte annelerde iyotlu tuz kullanım oranı tüm grupta %77,1 (n=84), konjenital hipotiroidi saptanan grupta %83,3 (n=50), konjenital hipotiroidi saptanmayan grupta %69,4'tü (n=34). İki grupta gebelikte annelerde iyotlu tuz kullanım oranı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,135).

Gebelikte annelerde vitamin kullanım oranı tüm grupta %83,5 (n=91), konjenital hipotiroidili grupta %85 (n=51), sağlıklı grupta 81,6'ydı (n=40). İki grupta gebelikte annelerde vitamin kullanım oranı benzerdi (p=0,832).

Tüm grupta annesi gebelikte ilaç kullanan 10 (%9,2) olgu vardı. Konjenital hipotiroidili grupta 4 (%6,7), sağlıklı grupta 6 (%12,2) olguydu. Gebelikte annelerde ilaç kullanımı açısıdan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,340). Konjenital hipotiroidili grupta iki olgunun annesi hipotiroidi nedeni ile LT4, bir olgunun annesi koagülasyon bozukluğu nedeni ile clexan, bir olgunun annesi gestasyonel diyabet nedeni ile insülin kullanmaktaydı. Sağlıklı grupta ise beş olgunun annesi hipotiroidi nedeni ile LT4, bir olgunun annesi hipertiroidi nedeni ile propiltiourasil kullanmaktaydı.

Ulusal tarama programından yönlendirilen tüm grupta ve konjenital hipotiroidi tanısı alan ve almayan grupta iyot maruziyeti, iyotlu tuz kullanım oranı ve ilaç kullanım oranları Tablo 8'de verildi.

Tablo 8. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda iyot maruziyeti, iyotlu tuz kullanımı oranı, vitamin ve ilaç kullanımı

İyot Maruziyeti, İyotlu Tuz Kullanım Oranı ve İlaç Kullanımı				
	Tüm grup **n=109**	**Konjenital hipotiroidili grup (KH)** **n=60**	**Sağlıklı grup (KH-)** **n=49**	**KH+/KH- P değeri**
İyot maruziyeti **Anne** **Bebek** **göbek bakımı** **diğer**	 - 17(%15,6) 15(%88,2) 2(%11,8)	 - 11(%15,6) 10(%90,9) 1(%9,1)	 - 6(%12,2) 5(%83,3) 1(%16,7)	0,544
Gebelikte iyotlu tuz kullanımı	84(%77,1)	50(%83,3)	34(%69,4)	0,135
Gebelikte vitamin kullanımı	91(%83,5)	51(%85)	40(%81,6)	0,832
Gebelikte ilaç kullanımı	10(%9,2)	4(%6,7)	6(%12,2)	0,340

4.2. Başvuruda Olguların Antropometrik Ölçümleri Ve Laboratuvar Özellikleri

Ulusal tarama programından yönlendirilen 109 olgunun başvuruda ortalama yaşı 27,47 ± 14,2 (7 - 70) gündü. Konjenital hipotiroidili grubun hastaneye başvuruda ortalama yaşı 23,9 ± 13,01 (7 - 70) gündü. Sağlıklı grubun hastaneye başvuruda ortalama yaşı 31,8 ± 14,4 (12 - 66) gündü. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta hastaneye başvuru yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001).

Tüm grubun başvuruda ortalama vücut ağırlığı 3,96 ± 0,59 (1,3 - 6,0) kg, konjenital hipotiroidili grubun ortalama vücut ağırlığı 3,85 ± 0,8 (2,1 - 6,0) kg, sağlıklı grubun ortalama vücut ağırlığı 4,10 ± 0,92 (1,0 - 4,7) kg'dı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta başvuruda vücut ağırlığı benzerdi (p=0,058). Tüm grubun başvuruda ortalama boyu 52,1 ± 2,42 (46 - 62) cm, konjenital hipotiroidili olguların ortalama boyu 51,5 ± 1,99 (46 - 58) cm, sağlıklı grubun ortalama boyu 52,9 ± 2,68 (46 - 62) cm'ydi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grubun ve konjenital hipotiroidi tanısı almayan grubun başvuruda ortalama boyu benzerdi (p=0,052). Tüm grubun başvuruda ortalama baş çevresi 36,3 ± 1,87 (32 - 42) cm, konjenital hipotiroidili olguların ortalama baş çevresi 35,9 ± 1,66 (32 - 39) cm, sağlıklı grubun ortalama baş çevresi 36,9 ± 1,99 (32 - 42) cm'ydi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grubun ve konjenital hipotiroidi tanısı almayan grubun başvuruda ortalama baş çevresi benzerdi (p=0,053). Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda antropometrik ölçümler Tablo 9'da verildi.

Tablo 9. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda antropometrik ölçümler

Ulusal Tarama Programından Yönlendirilen Olgularda Antropometrik Ölçümler				
	Tüm grup n=109	**Konjenital hipotiroidili grup (KH+) n=60**	**Sağlıklı grup (KH-) n=49**	**KH+/KH- P değeri**
Postnatal yaş (gün)	27,47±14,2	23,9±13,01	31,8±14,4	<0,001
Vücut ağırlığı (kg)	3,96±0,59	3,85±0,8	4,10±0,92	0,058
Boy (cm)	52,1±2,42	51,5±1,99	52,9±2,68	0,052
Baş çevresi (cm)	36,3±1,87	35,9±1,66	36,9±1,99	0,053

Tanı TSH düzeyi tüm grupta 42,2 ± 54,3 (1,53 - 150) µIU/mL, konjenital hipotiroidili grupta 71,05±59,2 (2 - 150) µIU/ml, sağlıklı grupta 6,95 ± 4,49 (1,53 - 27,8) µIU/mL'ydi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta başvuru TSH düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta tanı TSH ortalaması 79,5 ± 59,03 (7,81-150), izlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta TSH ortalaması 8,15 ± 3,15 (2,02-12,9) µIU/ml'ydi.

Başvuruda ortalama sT_4 düzeyi tüm grupta 1,04 ± 0,37 (0,12 - 1,88) ng/dL, konjenital hipotiroidili grupta 0,83 ± 0,35 (0,12 - 1,68) ng/dL, sağlıklı grupta 1,30 ± 0,17 (1,1 - 1,88) ng/dL'ydi. Konjenital hipotiroidili grupta 33 (%55) olgunun sT_4 düzeyi başvuruda düşük (< 0,9 ng/dL), 27 (%45) olgunun normaldi (> 0,9 ng/dL). Sağlıklı grupta tüm olguların başvuruda sT_4 düzeyi normaldi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grup başvuru sT_4 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,001). Başvuruda ortalama sT_3 düzeyi tüm grupta 3,79 ± 0,93 (0,36 - 5,89) pg/mL, konjenital hipotiroidili grupta 3,44 ± 1,03 (0,36 - 5,01) pg/mL, sağlıklı grupta 4,2 ± 0,56 (3,42 - 5,89) pg/mL'ydi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile konjenital hipotiroidi tanısı almayan grupta hastaneye başvuru sT_3 düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. Ulusal tarama programından yönlendirilen olgularda tiroid fonksiyon testleri

Ulusal Tarama Programından Yönlendirilen Olgularda Tiroid Fonksiyon Testleri				
	Tüm grup **n=109**	**Konjenital hipotiroidili grup (KH+)** **n=60**	**Sağlıklı grup (KH-)** **n=49**	**KH+/KH- P değeri**
Postnatal yaş (gün)	27,47±14,2	23,9±13,01	31,8±14,4	<0,001
TSH (µIU/ml)	42,2±54,3	71,05±59,2	6,95±4,49	<0,001
sT_4 (ng/dL) **düşük** **normal**	1,04±0,37 33(%30,2) 76(%69,8)	0,83±0,35 33(%55) 27(%45)	1,30±0,17 0(%0) 49(%100)	<0,001
sT_3 (pg/ml)	3,79 ± 0,93	3,44 ± 1,03	4,2±0,56	0,001

4.3. Tanıda Konjenital Hipotiroidili Grupta Kinik Bulgular

Konjenital hipotiroidili 60 olgunun 52'si (%86,7) başvuruda, 8'i (%13,3) izlemde tanı aldı. Tüm konjenital hipotiroidili olgularda ortalama tanı alma yaşı 30,2 ± 24,8 (7 - 120) gündü. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta ortalama tanı alma yaşı 22,13 ± 10,35 (7 - 53) gündü. İzlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta ortalama tanı alma yaşı 82,62 ± 28,53 (45 - 120) gündü.

Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olgunun 19'unda (%36,5) konjenital hipotiroidiyi düşündüren bulgu mevcuttu. İki (%10,5) olguda letarji, 3 (%15,78) olguda beslenme güçlüğü, 6 (31,5) olguda kabızlık, 1 (%5,26) olguda kabızlık ve umblikal herni, 6 (%31,5) olguda uzamış sarılık, 1 (%5,26) olguda zayıf sesle ağlama mevcuttu. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların 2'sinde (%3,8) fizik muayenede guatr saptandı. İzlemde tanı alan 8 olgunun hiçbirinde başvuruda konjenital hipotiroidiye ilişkin bulgu yoktu ve guatr yoktu. Başvuruda ve izlemde tanı alan gruplar arasında klinik bulgu varlığı açısından anlamlı fark vardı (p=0,047) (Tablo 11).

Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların 6'sında (%11,53), izlemde tanı alan olguların 5'inde (%62,5) eşlik eden konjenital anomali mevcuttu. Toplamda konjenital hipotiroidili 60 olgunun 11'inde (%18,3) konjenital anomali vardı. Başvuruda tanı alan bir olguda pulmoner stenoz (PS), üç olguda atriyal septal defekt (ASD), bir olguda hidrosefali ve meningomyelosel, bir olguda tip 2 gelişimsel kalça displazisi mevcuttu. İzlemde tanı alan bir olguda sekundum ASD, bir olguda tip 2 gelişimsel kalça displazisi ve üç olguda kromozom analizi ile teyit edilmiş down sendromu tanısı vardı. Down sendromlu olguların birinde ventriküler septal defekt (VSD), birinde Patent duktus arteriozus (PDA), birinde ASD vardı.

Tablo 11. Başvuruda ve izlemde tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda klinik bulgular

Konjenital hipotiroidili grupta klinik bulgular	**n=60**	**p değeri**
Klinik bulgu varlığı **Başvuruda tanı alan grup** **İzlemde tanı alan grup**	 19/52 (%36,5) -/8 (-)	 0,047
Klinik bulgu **Letarji, hipotoni** **Beslenme güçlüğü** **Kabızlık, karın distansiyonu** **Kabızlık, göbek fıtığı** **Uzamış sarılık** **Zayıf sesle ağlama**	 2 (%10,5) 3 (%15,78) 6 (%31,5) 1 (%5,36 6 (%31,5) 1 (%5,26)	 -

4.4. Başvuruda Tanı Alan Konjenital Hipotiroidili Olgularda Tiroglobulin, TRB-Ab, İdrar İyot Düzeyleri ve Tiroid Bezi Görüntülemesi

Başvuruda tanı alan 29 olgunun idrar iyot düzeyi ölçülebildi. Bu olguların ortalama idrar iyot düzeyi 3821,1 ± 3934 (160 - 13244) µg/L'ydi. Olguların hiçbirinde idrar iyot düzeyi düşük saptanmadı. Dokuz (%31) olgunun idrar iyot düzeyi normal, 20 (%69) olgunun idrar iyot düzeyi yüksekti.

Başvuruda tanı alan 35 olgunun tiroglobulin düzeyi ölçülebildi. Bu olguların ortalama tiroglobulin düzeyi 236 ± 101,94 (16,1 - 300) ng/mL'ydi. Olguların hiçbirinde tiroglobulin düzeyi düşük saptanmadı. Beş (%14,3) olgunun tiroglobulin düzeyi normal, 30 (%85,7) olgunun tiroglobulin düzeyi yüksekti.

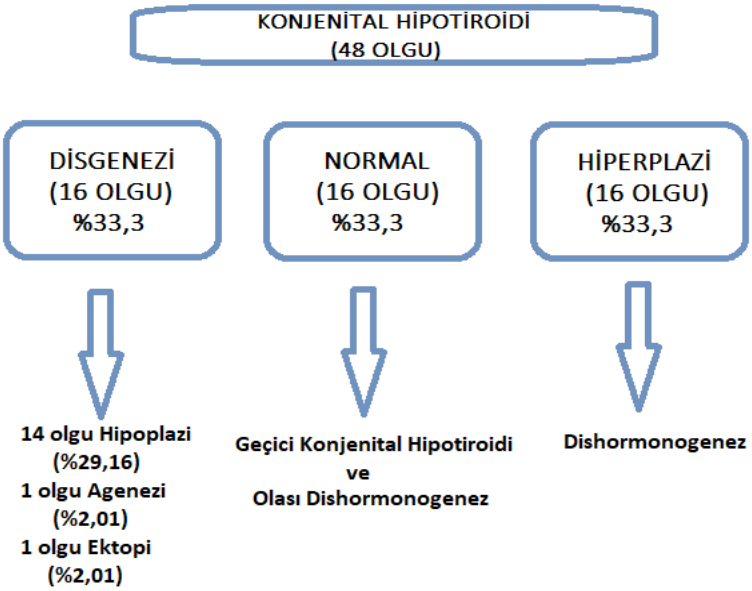
Başvuruda tanı alan 36 olgunun TRB-Ab düzeyi ölçülebildi. Bu olguların ortalama TRB-Ab düzeyi 0,66 ± 0,46 (0,02 - 2,04) IU/L'ydi. TRB-Ab düzeyi 32 (%88,8) olguda negatif, 2 (%5,6) olguda sınırda pozitif, 2 (%5,6) olguda pozitif saptandı.

Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların idrar iyot, tiroglobulin ve TRB-Ab düzeyleri Tablo 12'de verildi.

Tablo 12. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların idrar iyot, tiroglobulin ve TRB-Ab düzeyleri

Başvuruda tanı alan konjenital hipotirodili olgular	
İdrar iyot düzeyi (µg/L)	3821,1±3934 (n=29)
Düşük	-
Normal	9 (%31)
Yüksek	20 (%69)
Tiroglobulin düzeyi (ng/mL)	236±101,94 (n=35)
Düşük	-
Normal	5 (%14,3)
Yüksek	30 (%85,7)
TRB-Ab düzeyi (IU/L)	0,66±0,46 (n=36)
Negatif	32 (%88,8)
Sınırda pozitif	2 (%5,6)
Pozitif	2 (%5,6)

Başvuruda tanı alan 49 olguya tiroid ultrasonografi ile görüntüleme yapılabildi. Tiroid bezi ortalama volümü 1,06 ± 0,95 (0 - 3,74) ml hesaplandı. Üç (%6,12) olguda tiroid bezi normal lokalizasyonda görüntülenemedi. Tiroid ultrasonografide tiroid bezi görüntülenemeyen 3 olgudan 1'inde tiroid sintigrafisinde agenezi, 1'inde sublingual yerleşimli ektopik tiroid bezi saptandı. Bir olguya tiroid sintigrafisi yapılamadı, Bu olgunun tiroglobülin değeri (16 ng/mL) normaldi ve bu olguda ektopik tiroid veya TSH reseptöründe inaktive edici mutasyon olabileceği düşünüldü. Ultrasonografide 14 olguda (%29.16) hipoplazi, 16 olguda (%33,3) normal tiroid bezi, 16 olguda (%33,3) hiperplazi saptandı. Kırksekiz olgu üzerinden konjenital hipotiroidili olgularda ektopi oranı %2,08 (1/48), agenezi oranı %2,08 (1/48), hipoplazi oranı %29.1 (14/48) olmak üzere disgenezi oranı %33,3 (16/48) bulundu. Tiroid bezinin hiperplazik olduğu 16 olgu (%33,3) dishormonogenez, tiroid bezinin normal olduğu 16 olgu (%33,3) olası dishormonogenez ve geçici hipotiroidi tanısı aldı. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda etyolojik dağılım Şekil 6'da verildi.



Şekil 6. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda etyolojik dağılım

Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili 23 olguya tiroid sintigrafisi ile görüntüleme yapılabildi. Olguların 9'una (%39,1) LT4 tedavisi başlanmadan, olguların 14'üne (%60,9) LT4 tedavisi başlandıktan ortalama 2,42 ± 1,55 (1 - 5) gün sonra tiroid sintigrafisi yapıldı. Tiroid sintigrafisi yapıldığı dönemde olguların tümünde TSH yüksekti. Tiroid sintigrafisi ile tiroid ultrasonografinin birlikte yapıldığı 22 olgu vardı. Ultrasonografide normal tiroid bezi olan 6 olgunun 2'sinde normal aktivite tutulumu, 4'ünde artmış aktivite; ultrasonografide büyümüş tiroid bezi olan 11 olgunun 3'ünde normal aktivite, 8'inde artmış aktivite; ultrasonografide küçük tiroid bezi olan 3 olgunun 2'sinde artmış aktivite, 1'inde azalmış aktivite saptandı. Ultrasonografide agenezi saptanan 2 olgudan birinde sintigrafide aktivite saptanmayarak agenezi tanısı doğrulanırken, diğer olguda ektopik aktivite saptanarak ektopik tiroid bezi tanısı konuldu (Tablo 13).

Tablo 13. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda tiroid sintigrafi ve tiroid ultrasonografi sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi

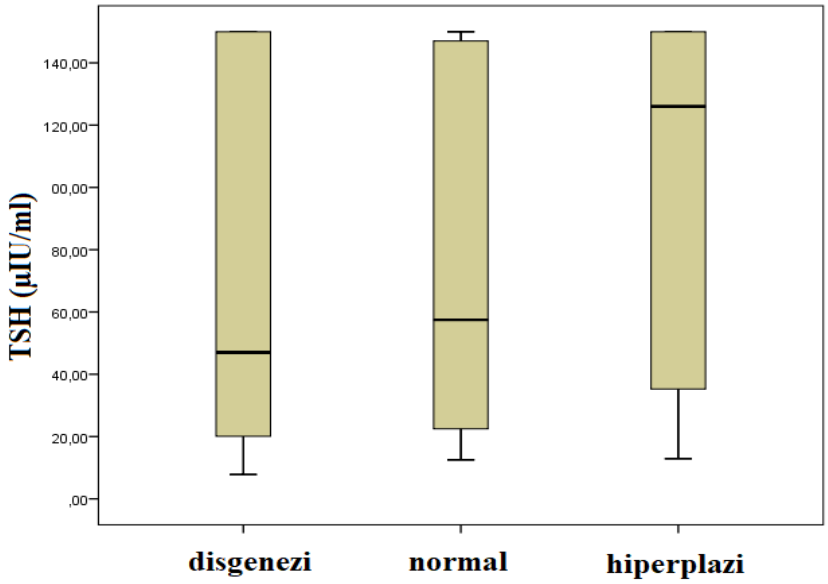
		Tiroid Ultrasonografi			
		Normal	**Büyük**	**Küçük**	**Yok**
Tiroid Sintigrafi	**Normal Aktivite**	**2**	**3**		
	Artmış Aktivite	**4**	**8**	**2**	
	Azalmış Aktivite			**1**	
	Ektopik Aktivite				**1**
	Aktivitenin olmaması				**1**

Tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 18,8 ± 10,33 gün, normal tiroid bezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 25,25 ± 12,54 gün, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 22,75 ± 8,1 gün bulundu. Disgenezili olguların tanı zamanı tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular ve normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında gruplar arasında ortalama tanı zamanı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,103) (p=0,107) (p=0,182).

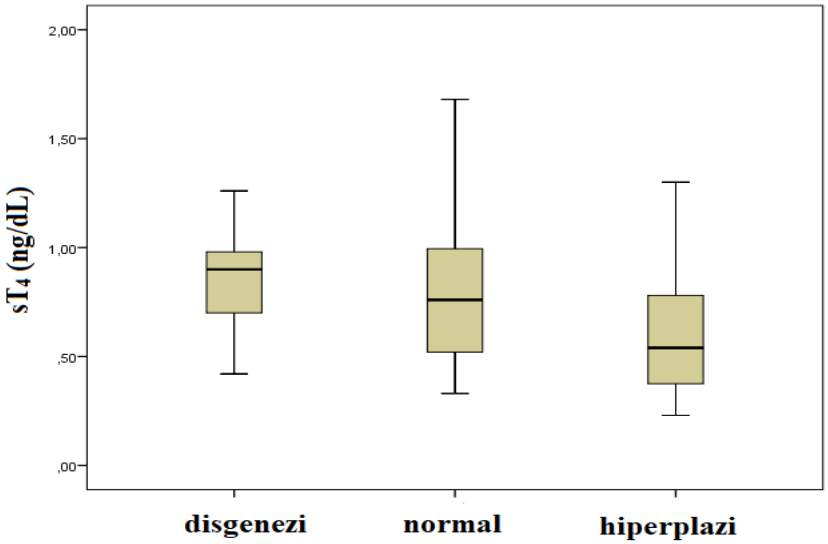
Tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda akrabalık oranı %41,2, normal tiroid bezi saptanan olgularda akrabalık oranı %25, hiperplazik tiroid bezi saptananan olgularda akrabalık oranı %25 bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında akrabalık oranı açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,53) (p=0,53) (p=0,53).

Ortalama TSH düzeyi tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 78,83 ± 60,1 (7,81 - 150) µIU/ml, tiroid bezi normal saptanan olgularda 75,44 ± 58,3 (12,5 - 150) µIU/mL, tiroid bezi hiperplazik saptanan olgularda 95,40 ± 59,67 (12,9 - 150) µIU/mL'ydi. Etyolojiye göre saptanan TSH düzeyleri Şekil 7'de gösterildi. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgularla, hiperplazik saptanan olgularla, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında TSH düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,78) (p=0,38) (p=0,49).

Ortalama sT_4 düzeyi tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 0,82 ± 0,28 ng/dL (0,12 - 1,26), tiroid bezi normal saptanan olgularda 0,79 ± 0,35 ng/dL (0,33 - 1,68) ve tiroid bezi hiperplazik saptanan olgularda 0,61 ± 0,31 ng/dL (0,23 - 1,30) bulundu. Etyolojiye göre saptanan sT_4 düzeyleri Şekil 8'de verildi. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgularla, hiperplazik saptanan olgularla, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında sT_4 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,22) (p=0,10) (p=0,13).



Şekil 7. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olgularda TSH düzeyi dağılımı



Şekil 8. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olgularda sT4 düzeyi dağılımı

Ortalama tiroglobulin düzeyi tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 203,47 ± 120 ng/mL, normal tiroid bezi saptanan olgularda 227,1 ± 105 ng/mL, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 293 ± 21 ng/mL bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında ortalama tiroglobülin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,284) (p=0,357) (p=0,304).

Ortalama idrar iyot düzeyi tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 5034,6 ± 47 µg/L, normal tiroid bezi saptanan olgularda 4337 ± 42 µg/L, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 2121 ± 2229 µg/L bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında ortalama idrar iyot düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,486) (p=0,557) (0,508).

Tiroid ultrasonografide ortalama tiroid bezi volümü; disgenezi saptanan olgularda 0,33 ± 0,21 ml, normal tiroid bezi saptanan olgularda 0,93 ± 0,18 ml, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 2,07 ± 0,77 ml bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında tiroid ultrasonografide ortalama tiroid bezi volümü anlamlı olarak disgenezili olgularda düşüktü (p<0,001) (p<0,001) (p<0,001).

Konjenital hipotiroidi etyolojisine göre disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazik tiroid bezi saptanan olguların karşılaştırılması Tablo 14'de verildi.

Tablo 14. Tiroid ultrasonografide disgenezi, normal tiroid bezi ve hiperplazi saptanan olguların karşılaştırılması

	Tiroid Bezi Ultrasonografik Değerlendirme					
	Disgenezi	**Normal**	**Hiperplazi**	**P değeri disgenezi-normal**	**P değeri disgenezi-hiperplazi**	**P değeri disgenezi-(normal+ hiperplazi)**
Tanı zamanı (gün)	18,88 ± 10,33	25,25 ±12,54	22,75±8,1	0,103	0,107	0,182
Akrabalık oranı	%41	%25	%25	0,53	0,53	0,53
TSH düzeyi (µIU/mL)	78,83 ±60,1	75,44 ± 58,3	95,40 ±59,67	0,78	0,38	0,49
sT_4 düzeyi (ng/dL)	0,82 ± 0,28	0,79 ± 0,35	0,61 ± 0,31	0,22	0,10	0,13
Tiroglobulin düzeyi (ng/mL)	203,47 ± 120	227,1 ± 105	293 ± 21	0,284	0,357	0,304
İdrar iyot düzeyi (µg/L)	5034,6 ± 47	4337 ± 42	2121 ± 2229	0,486	0,557	0,508
Tiroid bezi volümü (ml)	0,33±0,21	0,93±0,18	2,07±0,77	<0,001	<0,001	<0,001

4.5. Başvuruda Tanı Alan Konjenital Hipotiroidili Olgularda İzlem

Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olguya ortalama 9,34 ± 3,64 (2,10 - 15,0) mcg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlandı. TSH düzeyi tedaviden 11,02 ± 6,45 (4 - 30) gün sonra, postnatal 33,83 ± 13,59 (13 - 70) günde normale döndü. Tanıda sT_4 düzeyi düşük olan 33 olgunun sT_4 düzeyi tedaviden 9,03 ± 5,60 (3 - 30) gün sonra, postnatal 31,4 ± 10,5 (19 - 56) günde normale döndü (Tablo 15).

Tablo 15. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda LT4 başlangıç dozu, tedavi sonrası TSH ve sT4 düzeyinin normale gelme zamanı

Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili grup	n=52
Tanıda LT4 dozu (mcg/kg/gün)	9,34±3,64
TSH düzeyi normale gelme zamanı **Postnatal yaş (gün)** **Tedavi sonrası gün**	 33,83±13,59 11,02±6,45
sT4 düzeyi normale gelme zamanı **Postnatal yaş (gün)** **Tedavi sonrası gün**	n=33 (tanıda st4 düşük olanlar) 31,4±10,5 9,03±5,60

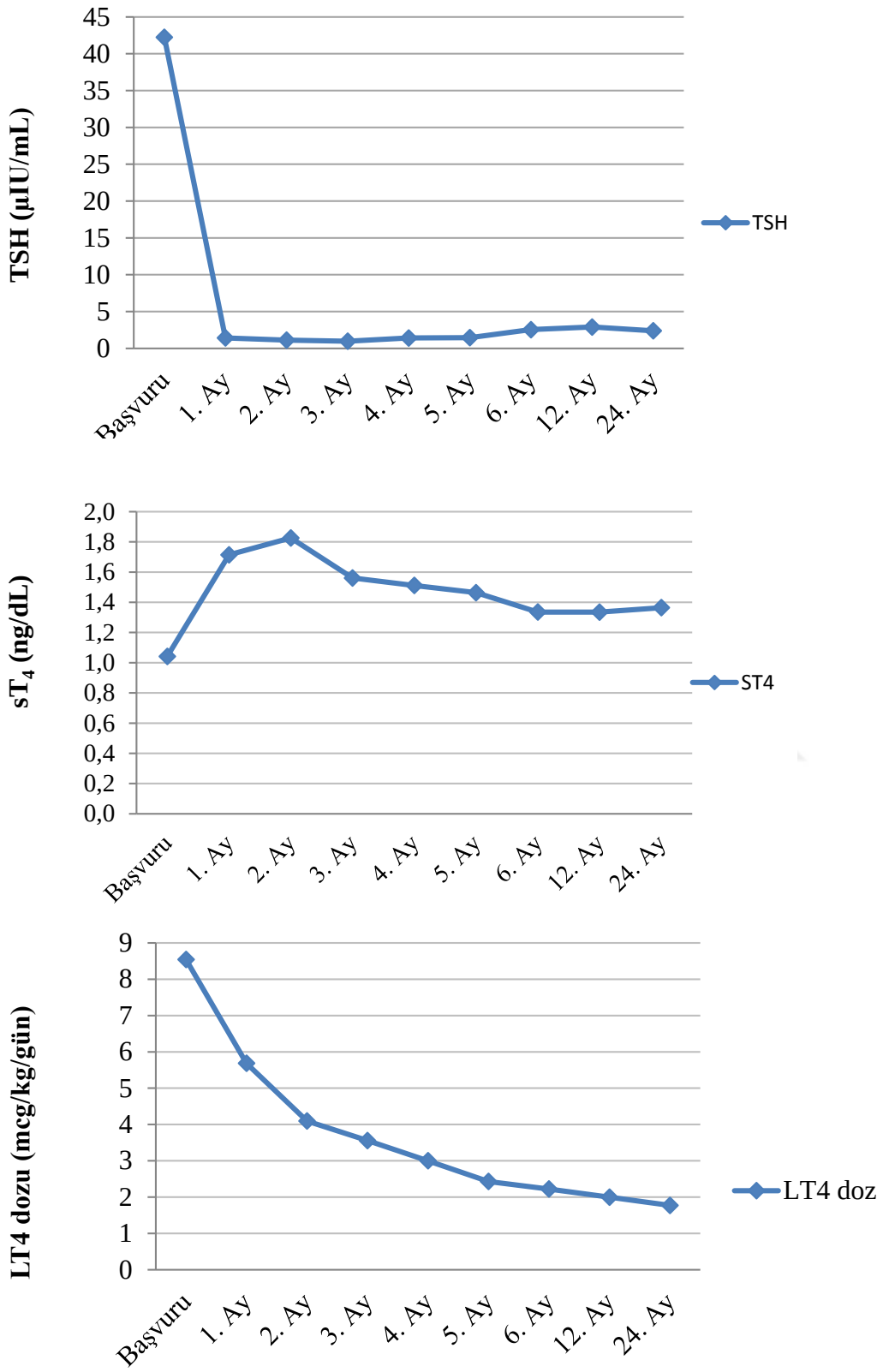
Başvuruda tanı alan 52 konjenital hipotiroidili olgunun 44'ü 1. ay izlemini tamamladı. Birinci ayda olguların ortalama boyu 55,7 ± 2,87 (49 - 62) cm, boy sds -0,06 ± 1,19 (-2,71 - 3,0), vücut ağırlığı 4,9 ± 0,87 (2,80 - 6,70) kg, vücut ağırlığı sds 0,32 ± 0,7 (-3,23 - 1,71), baş çevresi 38,1 ± 1,35 (34,5 - 42) cm, baş çevresi sds -0,20 ± 0,85 (-1,80 - 1,92), TSH düzeyi 1,17 ± 2,0 (0,01 - 11,9) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,73 ± 0,45 (0,75 - 3,34) ng/dL, LT4 dozu 6,19 ± 3,01 (1,60 - 17) mcg/kg/gün saptandı. Kırk üç olgu 2. ay izlemini tamamladı. İkinci ayda olguların ortalama boyu 59,3 ± 2,42 (54 - 65) cm, boy sds 0,01 ± 0,89 (-1,5 - 1,91), vücut ağırlığı 5,85 ± 1,22 (4,2 - 7,53) kg, vücut ağırlığı sds 0,30 ± 0,86 (-1,93 - 1,84), baş çevresi 39,6 ± 1,22 (37 - 42,5) cm, baş çevresi sds -0,22 ± 0,80 (-1,6 - 1,6), TSH düzeyi 0,84 ± 0,96 (0,01 - 3,41) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,85 ± 1,06 (1,30 - 2,68) ng/dL, LT4 dozu 4,39 ± 2,09 (1,68 - 11,9) mcg/kg/gün saptandı. Otuz sekiz olgu 3. ay izlemini tamamladı. Üçüncü ayda olguların ortalama boyu 61,91 ± 2,51 (56 - 67) cm, boy sds -0,05 ± 0,84 (-1,40 - 1,58), vücut ağırlığı 6,82 ± 0,75 (5,3 - 8,40) kg, vücut ağırlığı sds 0,38 ± 0,86 (-1,08 - 2,86), baş çevresi 40,7 ± 1,24 (38 - 43) cm, baş çevresi sds -0,23 ± 0,83 (-1,48 - 1,43), TSH düzeyi 0,86 ± 1,30 (0,01 - 5,90) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,57 ± 0,24 (1,12 - 2,24) ng/dL, LT4 dozu 3,69 ± 1,57 (1,52 - 8,30) mcg/kg/gün saptandı. Otuz sekiz olgu 4. ay izlemini tamamladı. Dördüncü ayda olguların ortalama boyu 64,91 ± 2,55 (60 - 70) cm, boy sds -0,002 ± 0,91 (-1,33 - 2,10), vücut ağırlığı 7,44 ± 0,74 (5,25 - 8,90) kg, vücut ağırlığı sds 0,29 ± 0,71 (-1,37 - 1,62), baş çevresi 41,7 ± 1,28 (39 - 44) cm, baş çevresi sds -0,23 ± 0,76 (-1,69 - 1,27), TSH düzeyi 1,12 ± 0,98 (0,01 - 3,58) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,54 ± 0,43 (0,90 - 3,71) ng/dL, LT4 dozu 3,13 ± 1,17

(1,38 - 6,41) mcg/kg/gün saptandı. Otuz yedi olgu 5. ay izlemini tamamladı. Beşinci ayda olguların ortalama boyu 67,30 ± 2,42 (62 - 72) cm, boy sds 0,01 ± 0,98 (-1,56 - 2,10), vücut ağırlığı 8,07 ± 0,95 (5,80 - 10,30) kg, vücut ağırlığı sds 0,28 ± 0,85 (-1,45 - 1,96), baş çevresi 42,81 ± 1,46 (40 - 45) cm, baş çevresi sds -0,32 ± 0,79 (-1,60 - 1,39), TSH düzeyi 1,40 ± 1,26 (0,01 - 5,64) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,45 ± 0,25 (1,04 - 2,35) ng/dL, LT4 dozu 2,45 ± 0,72 (1,21 - 3,77) mcg/kg/gün saptandı. Otuz beş olgu 6. ay izlemini tamamladı. Altıncı ayda olguların ortalama boyu 70,43 ± 3,04 (64,3 - 76) cm, boy sds 0,11 ± 1,09 (-1,80 - 2,90), vücut ağırlığı 8,63 ± 1,12 (6,20 - 12,52) kg, vücut ağırlığı sds 0,17 ± 0,89 (-1,42 - 1,54), baş çevresi 43,8 ± 1,76 (40,5 - 47) cm, baş çevresi sds -0,32 ± 0,99 (-1,89 - 1,69), TSH düzeyi 2,47 ± 2,39 (0,03 - 12,1) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,34 ± 0,18 (0,94 - 1,72) ng/dL, LT4 dozu 2,26 ± 0,74 (1,0 - 4,03) mcg/kg/gün saptandı. Yirmi dokuz olgu 1. yıl izlemini tamamladı. Birinci yılda olguların ortalama boyu 75,9 ± 2,92 (68,5 - 83) cm, boy sds -0,03 ± 0,88 (-1,51 - 2,20), vücut ağırlığı 9,89 ± 1,44 (7,10 - 13,5) kg, vücut ağırlığı sds 0,01 ± 1,04 (-1,77 - 2,0), baş çevresi 45,8 ± 2,0 (42,7 - 52) cm, baş çevresi sds -0,22 ± 0,92 (-1,72 - 2,0), TSH düzeyi 2,60 ± 2,51 (0,16 - 9,80) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,34 ± 0,17 (1,07 - 1,82) ng/dL, LT4 dozu 2,03 ± 0,82 (0,92 - 4,71) mcg/kg/gün saptandı. On dört olgu 2. yıl izlemini tamamladı. İkinci yılda olguların ortalama boyu 86,1 ± 3,8 (78,7 - 92) cm, boy sds -0,30 ± 0,94 (-1,47 - 1,07), vücut ağırlığı 12,77 ± 2,44 (9,0 - 17,80) kg, vücut ağırlığı sds 0,11 ± 1,52 (-2,1 - 2,60), baş çevresi 48,0 ± 1,73 (47 - 50) cm, baş çevresi sds 0,34 ± 1,14 (-0,70 - 1,56), TSH düzeyi 2,30 ± 1,08 (0,59 - 4,04) µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,35 ± 0,11 (1,19 - 1,63) ng/dL, LT4 dozu 1,78 ± 0,80 (0,88 - 3,84) mcg/kg/gün saptandı. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların izlemleri Tablo 16'da verildi.

Tablo 16. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların tedavinin ilk 2 yılında izlem verileri

Başvuruda tanı alan konjenital hipotirodili grubun tedavinin ilk 2 yılında izlemi								
	1. ay (n=44)	**2. ay (n=43)**	**3. ay (n=38)**	**4.ay (n=38)**	**5.ay (n=37)**	**6.ay (n=35)**	**1. yıl (n=29)**	**2. yıl (n=14)**
Boy (cm)	55,7±2,87	59,3±2,42	61,09±2,51	64,91±2,55	67,3±2,42	70,4±3,04	75,9±2,92	86,1±3,8
Boy SDS	-0,06±1,19	0,01±0,89	-0,05±0,84	-0,002±0,91	0,01±0,98	0,11±1,09	-0,03±0,88	-0,30±0,94
VA (kg)	4,9±0,87	5,85±1,22	6,82±0,75	7,44±0,74	8,07±0,95	8,6±1,12	9,89±1,44	12,77±2,44
VA SDS	0,32±1,71	0,30±0,86	0,38±0,86	0,29±0,71	0,28±0,85	0,17±0,89	0,01±1,04	0,11±1,52
Baş Çevresi (cm)	38,1±1,35	39,6±1,22	40,7±1,24	41,7±1,28	42,8±1,46	43,8±1,76	45,8±2,00	48,00±1,73
Baş Çevresi SDS	-0,20±0,85	-0,22±0,8	-0,23±0,83	-0,23±0,76	-0,32±0,79	-0,32±0,99	-0,22±0,92	0,34±1,14
TSH düzeyi (µIU/mL)	1,17±2,0	0,84±0,96	0,86±1,30	1,12±0,98	1,40±1,26	2,47±2,39	2,60±2,51	2,30±1,08
sT4 düzeyi (ng/dL)	1,73±0,45	1,85±1,06	1,57±0,24	1,54±0,43	1,45±0,25	1,34±0,18	1,34±0,17	1,35±0,11
LT4 dozu (mcg/kg/gün)	6,19±3,01	4,39±2,09	3,69±1,57	3,13±1,17	2,45±0,727	2,26±0,74	2,03±0,82	1,78±0,80

İzlemde ortalama TSH düzeyinin tedavi başlangıcını izleyen ilk ayda önemli bir azalış gösterip ilerleyen aylarda yaşa göre normal aralıkta ve 5 µIU/mL'nin altında seyrettiği, ortalama sT_4 düzeyinde ikinci aya kadar bir artış olduğu ve sonrasında kılavuzlara (108) uygun olarak yaşa göre normal aralığın üst yarısında 1.2 ile 1.4 ng/dL arasında seyrettiği, LT4 dozunun ise izlemde anlamlı şekilde azaldığı görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. İzlemde TSH düzeyi, sT4 düzeyi ve LT4 doz değişimleri

5.TARTIŞMA

Konjenital hipotiroidi tüm dünyada çocukluk çağında en sık görülen endokrin hastalıktır ve önlenebilir zeka geriliğinin en önemli sebebidir. Hastalığın erken tanı ve tedavisinin sağlanabilmesi için dünya çapında birçok ülkede konjenital hipotiroidi taraması uygulanmaktadır. Ülkemizde de 2006 yılında konjenital hipotiroidi taraması uygulanmaya başlanmıştır. Biz bu çalışmada ulusal konjenital hipotiroidi tarama programından endokrinoloji polikliniğine yönlendirilen olgularda konjenital hipotiroidi tanı oranını, olguların demografik verilerini, antropometrik ölçümlerini, laboratuvar parametrelerini, konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda etyolojik dağılımı değerlendirmeyi ve olguları tedavi altında izlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda taramada programında TSH yüksekliği saptanarak yönlendirilen 109 olgunun 60'ı (%55) konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Peltek Kendirci ve arkadaşları 2009 - 2011 yılları arasında hastanemizde izlenilen konjenital hipotiroidili olguları retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında tarama programından yönlendirilen 256 olgunun 114'ünün (%44,5) konjenital hipotiroidi tanısı aldığını bildirmişlerdir (125). Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olguların 52'si (% 86,6) başvuruda, 8'i (% 13,3) izlemde tanı aldı. Kor ve arkadaşlarının Adana ilinde yaptıkları çalışmada 4 yıllık süreçte taramadan yönlendirilen 1300 olgunun 233'ünde (%17,9) konjenital hipotiroidi tanısı konduğu bildirilmiş ve bu olguların 223'ünün (% 17,1) başvuruda, 10'unun (% 0,8) izlemde tanı aldığına dikkat çekilmiştir (126).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 60 olgunun 29'u (%48,3) kız, 31'i (%51,7) erkekti. Kız/erkek oranı 1:1,07'ydi. Daha eski tarama programı verilerinde kız/erkek oranı 2:1'e yükselecek kadar kız olgu hakimiyeti bildirilmiştir (127-128). Olivieri ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada ulusal tarama programı verileri iki dönemde incelenmiş; 1987-1998 yılları arasında konjenital hipotiroidili olgularda kız/erkek oranı 1,8:1 iken; 1999-2008 yılları arasında kız olgu sayısı erkek olgu sayısına kıyasla azalmış ve kız/erkek oranı 1,4:1 bulunmuştur (129). Kor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidi tanısı alan 223 olgunun 103'ü (%46,2) kız, 120'si (%53,8) erkek olup, kız erkek oranı 1:1,16 olarak bildirilmiştir (126). Özgelen ve arkadaşlarının 400 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %46,5'i kız (n=186), %53,5'i erkek

(n=213) ve kız erkek oranı 1:1,14 bulunmuştur (130). Bezen ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %45,8'i kız (n=22), %54,2'si erkek (n=26) ve kız erkek oranı 1:1,18'di (131). Kuşdal ve arkadaşlarının çalışmasında kız oranı %51 (n=20), erkek oranı %49 (n=19) olarak belirtilmiştir (132). Dilli ve arkadaşlarının 2008 - 2010 yılları arasında tüm Türkiye topuk kanı verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise cinsiyet farkı saptanmamıştır (10).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta ortalama doğum ağırlığı 3064,3 ± 510,47 (1280 - 3980) gramdı. Kuşdal ve arkadaşlarının 39 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada ortalama doğum ağırlığı çalışmamıza benzer olarak 3115 ± 496 (1370 - 4200) gramdı (132). Baysal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama doğum ağırlığı 3284.77 ± 477,3 gr bulundu (133).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olguların 30'u (%50) NSVY ile 30'u (%50) C/S ile doğmuştu. Khammarnia ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda NSVY ile doğum oranı %70 (n=28), C/S ile doğum oranı %30 (n=12) olarak bildirilmiştir (134). Hashemipour ve arkadaşlarının İsfahan'da yaptığı çalışmada ise konjenital hipotiroidili olgularda NSVY ile doğum oranı %38,6, C/S ile doğum oranı %61,4 bulunmuştur (135). Doğum şeklinin gelişmişlik düzeyi, anne yaşı, etnik ve kültürel özelliklere göre normal populasyonda da oldukça farklılık göstermesi nedeniyle bu konuda görüş bildirmek güç olmakla birlikte, çalışmamızda konjenital hipotiroidili grupta doğum şekli sağlıklı gruba benzerdi.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 60 olgunun doğum haftası değerlendirildiğinde; ortalama doğum haftası 38,3 ± 1,65 (33 - 42) hafta olup, olguların 51'i (%85) term, 9'u (%15) pretermdi. Preterm bebeklerde fetal dönemde yeteri kadar iyot depolanamaması, hipotalamus-hipofiz-tiroid aksının tam olarak gelişmemiş olması ve periferde T_4 - T_3 dönüşümünün daha az yapılması gibi nedenlerle konjenital hipotiroidiye yatkınlık olduğu bildirilmekle birlikte (70), literatürde konjenital hipotiroidili olguların ortalama doğum haftası ve term/preterm oranını değerlendiren çalışmaların sayısı azdır. Dorreh ve arkadaşlarının İran'da 404 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada olguların 360'ı (89.1%) term, 44'ü (10.9%) pretermdi (136). Hashemipour ve arkadaşlarının

çalışmasında konjenital hipotiroidili olguların % 91,7'si term, % 8,3'ü pretermdi (135). Olivieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konjenital hipotiroidili olgularda preterm olgu oranı %13,4 olarak bulundu (129). Tüm bu çalışmalarda konjenital hipotiroidili olguların çoğunluğunun term olması bizim çalışmamıza benzerdi.

Çalışmamızda Sağlık Bakanlığı Ulusal Tarama Programı kapsamında tüm grupta 109 olguda 1 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 1 (%0,91), 2 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 100 (%91,74), 3 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 8'di (%7,33) ve ortalama topuk kanı alınma sayısı 2.06'ydı. Kor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 1 kez topuk kanı alınma oranı %21.1, 2 kez topuk kanı alınma oranı %47,3, 3 kez topuk kanı alınma oranı %31,6'ydı ve ortalama topuk kanı alınma sayısı 2,1'di. Bir kez ve üç kez topuk kanı alınan olgu sayısı bizim çalışmamıza göre yüksek, 2 kez topuk kanı alınan olgu sayısı daha düşük olmakla birlikte ortalama topuk kanı alınma sayısı benzerdi (126). Kuşdal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2009 yılında Kocaeli'de doğan 25,188 yenidoğandan 49,785 topuk kanı alındığı, ortalama topuk kanı alınma sayısının 1.97 olduğu belirtilmiştir (132). Dilli ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasında tüm Türkiye verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında ise 3.223.765 yenidoğandan 4.848.097 topuk kanı alındığı ve ortalama topuk kanı alınma sayısının 1,5 olduğu bildirilmiştir (10). Dorreh ve arkadaşlarının İran'da yaptığı çalışmada ise olgulardan 1 kez topuk kanı alındığı belirtilmiştir (136). Prematüre bebekler ve akut kritik hastalığı olan term bebeklerde ilk aşamada TSH yüksekliği görülmeyebilir. Gecikmiş TSH yüksekliği tanısına yönelik olarak da ikinci tarama testinin yapılması tavsiye edilmektedir (84).

Çalışmamızda birinci ve ikinci tarama zamanı sırasıyla tüm grupta 1,97 ± 1,58 (0 - 7) gün ve 8,5 ± 4,62 (4 - 30) gün, konjenital hipotiroidili grupta 1,8 ± 1,39 (0 - 7) gün ve 8,5 ± 4,62 (4 - 30) gün, sağlıklı grupta 1,95 ± 1,79 (0 - 7) gün ve 8,72 ± 4,95 (4 - 30) gündü. Üçüncü topuk kanı sadece ilk veya ikinci numune örneği hatalı olan 8 olguda alınmıştı ve ortalama alınma zamanı tüm grupta 15,9 ± 5,43 (10 - 30) gündü. Kor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci tarama zamanının tüm grupta ortalama 10,15 ± 9,42 (0 - 115) gün, konjenital hipotiroidili grupta ortalama 8,65 ± 6,31 (0 - 30) gün, sağlıklı grupta 10,59 ± 10,51 (0 - 115) gün olduğu belirtilmiştir (126). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise birinci

tarama zamanının 8,44 ± 5,93 (1,0–25,0) gün olduğuna dikkat çekilmiştir (125). Dorreh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir kez topuk kanı alındığı belirtilmekle birlikte, 2006 - 2012 yılları arasında Markazi ilinde doğan tüm bebeklerin verilerine göre olguların %79'unda topuk kanının 3. ve 5. günler arasında alındığı, %18,9'unda 5. ve 21. günler arasında alındığı belirtilmiştir (136). Ulusal Neonatal Tarama Programı takvimine göre doğumdan sonraki 3. ve 5. günler arasında ilk topuk kanı örneği alınması önerilmektedir (98). Bu durumda Kor ve arkadaşlarının ve Peltek Kendirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda birinci topuk kanı taramasının geciktiği, bizim çalışmamızda ise uygun zaman aralığında alındığı, hatta önemli bir kısmında erken alındığı görülmektedir. Mümkün olduğunca çok sayıda bebeğe ulaşabilmek için; sağlık kurumlarında doğan bebeklerin sağlık kurumunu terk ettiği son anda kan örneği alınması önerilmektedir (98). Çalışmamızda ilk topuk kanı 48 saatten önce alınan olgu sayısı tüm grupta 51'di (%46). Dilli ve arkadaşlarının tüm Türkiye verilerini değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında 48 saatten önce topuk kanı alınma oranı %26 olarak bildirilmiş ve erken topuk kanı örneği olarak tanımlanmıştır (10). Çalışmamızda tüm grupta birinci topuk kanı alınma zamanı ortalamasının 48 saatin altında olması, doğum sonrası taburculuk süresinin 48 saatten erken olmasına bağlandı. Bu durum konjenital hipotiroidili olguların gözden kaçmasını engellemekle birlikte, yanlış pozitif geri çağrılma oranını arttırmaktadır. Taramanın etkinliğininin arttırılabilmesi için, klavuzlara uygun olarak uygulanmasının gerçekleştirilmesi asıl önemli noktayı oluşturmaktadır.

Çalışmamızda birinci ve ikinci TSH tarama sonuçları sırasıyla tüm grupta 13,72 ± 17,41 (0,93 - 92,07) µIU/ml ve 27,2 ± 29,3 (3,09 - 106,28) µIU/ml, konjenital hipotiroidili grupta 12,89 ± 12,82 (0,93 - 55) µIU/ml ve 35,86 ± 30,48 (5,53 - 100) µIU/ml, sağlıklı grupta 14,38 ± 20,6 (5,50 - 92,07) µIU/ml ve 15,53 ± 23,73 (3,09 - 106,28) µIU/ml'ydi. Sağlıklı grupta maksimum TSH düzeyi birinci taramada 92, ikinci taramada 106 olan olgunun hastanemize başvuruda 15 günlükken venöz TSH düzeyinin 11 µIU/ml geldiği ve kontrollede tamamen normal olduğu görüldü. Gruplarda birinci tarama TSH düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yokken; ikinci tarama TSH düzeyi konjenital hipotiroidili grupta yüksekti. Kor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada birinci TSH tarama sonucu tüm grupta 29,79 ± 21,60 (5,07 - 100) µIU/ml, konjenital hipotiroidili grupta 40,78 ± 26,46 (5,5 - 100)

µIU/ml, sağlıklı grupta 26,68 ± 19,06 (5,25 - 100) µIU/ml'ydi (126). Kuşdal ve arkadaşlarının 35 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada birinci tarama TSH sonucu 39.8 ± 31.9 (15.1 - 105) µIU/ml'ydi (132). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında 114 konjenital hipotiroidili olguda birinci tarama TSH sonucu 48.1 ± 28.3 (15.1 - 111.8) µIU/ml'ydi (125). Çalışmamızda olguların ikinci topuk kanı alınma zamanı ve düzeyi, diğer çalışmalardaki ilk topuk kanı alınma zamanı ve düzeyi ile örtüşmektedir. Çalışmamızda taramadan yönlendirilen olgularda TSH tarama sonuçlarının yazılı olması gereken belgelerin eksik doldurulması nedeniyle tüm TSH tarama sonuçlarına ulaşılamamıştır. Bu konuda ilgili birimlere geri dönüş yapılması planlanılmıştır.

Topuk kanı tarama programları dünya genelinde birçok ülkede yaygın olarak kullanılmakla birlikte, topuk kanı TSH eşik düzeyi konusunda fikir birliği yoktur. Topuk kanı TSH eşik düzeyine göre yanlış pozitif ve yanlış negatif olgu oranı değişmektedir. Düşük topuk kanı TSH eşik düzeyi kullanan ülkelerde taramadan geri çağrılma oranı ve konjenital hipotiroidi tanı oranı yüksektir (1, 137 - 139). Ülkemizde topuk kanı TSH eşik düzeyi 2016 yılında 15 µIU/ml'den 5,5 µIU/ml'ye düşürülmüştür. Olivieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TSH eşik değeri düşürüldükten sonra 2000-2006 yılları arasında tanı alan kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %21,6'sının topuk kanı TSH düzeyinin 15 µIU/ml'nin altında olduğu görülmüştür (129). Taramada TSH eşiğinin düşürülmesinin gözden kaçan olgu sayısının azalmasına oldukça fayda sağlayacağı düşünülmektedir. Çalışmamızda konjenital hipotiroidili grupta ilk tarama TSH sonucu 15 olguda, ikinci tarama TSH sonucu 30 olguda öğrenilebildi. Onbir olgunun birinci topuk kanı TSH düzeyi, 11 olgunun ikinci topuk kanı TSH düzeyi ve 6 olgunun hem birinci hem ikinci topuk kanı TSH düzeyleri 5,5 ile 15 µIU/ml arasındaydı.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili 60 olgunun 26'sında (%43,3) ailede tiroid hastalığı, 8 (%13,3) olgunun annesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı. Dorreh ve arkadaşlarının 414 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada 58 olguda (%14) ailede tiroid hastalığı, 5 (%5,3) olgunun annesinde tiroid hastalığı öyküsü vardı (136). Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı öyküsü bu çalışmaya göre oldukça yüksekti. Çalışmamızda ailede tiroid hastalığı sorgulamasına olguların ikinci ve üçüncü derece akrabaları da dahil edildiği için oranın yüksek

olabileceği düşünüldü. Hashemipour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olguların %10,9'unun annesinde tiroid hastalığı mevcuttu ve bu oran çalışmamıza benzerdi (135). Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olguların %11,2'sinde, sağlıklı olguların %10,2'inde ailede konjenital hipotiroidi öyküsü pozitif bulundu.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidi tanısı alan 19 (%31,7) olguda, konjenital hipotiroidi tanısı almayan 4 (%8,16) olguda anne ve baba arasında akrabalık öyküsü vardı. Akrabalık oranı konjenital hipotiroidili grupta yüksekti. Dorreh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda anne ve baba arasında akrabalık oranı %26 (105/414) olarak bulunmuş ve akrabalık öyküsü ile konjenital hipotiroidi arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı bildirilmiştir (136). Olivieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda akrabalık oranı Afrikalılarda %24, Asyalılarda %13, Hispaniklerde %9, İtalyanlarda %2, Batı Avrupalılarda %1,6 bulunmuştur (129). Hashemipour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda akrabalık oranı %35,1 olarak bildirilmiştir (135). Khammarnia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konjenital hipotiroidili olgularda akraba evliliği oranı %65 olarak belirtilmiştir (134). Konjenital hipotiroidili olguların anne ve babaları arasında akrabalık oranı etnik ve bölgesel özelliklere göre farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda iyotlu tuz kullanım oranı tüm grupta %77,1, konjenital hipotiroidili grupta ise %83,3'tü. Bona ve arkadaşlarının Zonguldak'ta yaptıkları çalışmada annelerde gebelikte iyotlu tuz kullanım oranı %99 bulunmuştur (140).

Çalışmamızda ulusal tarama programından yönlendirilen 109 olguda hastaneye başvuruda ortalama yaş 27,47 ± 14,2 (7 - 70) gün, konjenital hipotiroidi saptanan olgularda 23,9 ± 13,01 (7 - 70) gün, sağlıklı olgularda 31,8 ± 14,4 (12 - 66) gündü. Kor ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaneye başvuruda ortalama yaş; tüm grupta 24,54 ± 13,46 (4 - 168) gün, konjenital hipotiroidili grupta 19,87 ± 7,63 (4 - 51) gün, sağlıklı grupta 26,40 ± 15,12 (7 - 168) gün bulunmuş ve bizim çalışmamıza benzer olarak konjenital hipotiroidili grubun tüm gruba kıyasla hastaneye daha erken başvurduğu saptanmıştır (126). Çalışmamızda konjenital hipotiroidili 60 olgunun 52'si (%86,7) başvuruda, 8'i (%13,3) izlemde tanı aldı. Tüm konjenital hipotiroidili olgularda ortalama tanı alma yaşı 30,2 ± 24,8 (7 - 120) gündü. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta ortalama tanı alma yaşı 22,13 ±

10,35 (7 - 53) gündü. İzlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta ortalama tanı alma yaşı 82,62 ± 28,53 (45 - 120) gündü. Kor ve arkadaşlarının çalışmasında 233 olgunun 223'ü (%96) başvuruda, 10'u (%4) izlemde tanı almıştı. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan grupta tanı alma yaşı 19,87 ± 7,63 (4 - 51) gün, izlemde tanı alan grubun ortalama tanı alma yaşı 43,71 ± 14,02 (29 - 65) gündü (126). Çalışmamızda başvuruda tanı alan grupta 2 (%4) olgunun ilk 7 gün, 3 (%6) olgunun 8-14 günler arası, 40 (%76) olgunun 15-28 günler arası, 7 (%13) olgunun ise >28 günde tanı aldığı görüldü. İlk bir ay içerisinde tanı alma oranı %87'ydi (45 olgu). Kor ve arkadaşlarının çalışmasında ilk bir ay içerisinde tanı alma oranı bizim çalışmamıza benzer olup %88,4'tü. Onların çalışmasında bizim çalışmamıza kıyasla ilk 7 günde tanı oranı benzer (%2,4), 8-14 günler arası tanı oranı yüksek (%22,9), 15-28 günler arası tanı oranı ise bizim çalışmamıza kıyasla düşüktü (%61,4). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 19.7 ± 8.30 (5 - 60) gün olup çalışmamıza benzerdi (125). Şimşek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 23 ± 14 gündü (57). Kuşdal ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşı 38,1 ± 58 (4 - 342) gündü. Bu çalışmada birinci topuk kanı alınma zamanı ve tedavi başlanma zamanı arasında geçen sürenin 35,6 ± 58,6 gün olduğu belirtilerek; zamanın çoğunun topuk kanı sonuçlarının değerlendirilmesi ve olguların geri çağrılarak hastaneye yönlendirilmesi sürecinde kaybedildiği bildirilmiştir (132). Konjenital hipotiroidi tanısındaki bu gecikmeler tarama programının değerlendirilmesi sırasında göz önüne alınmış ve tanıdaki gecikmeler önlenmeye çalışılmıştır. Erken tanı ve tedavi tarama programının en önemli amacıdır. Bongers-Schokking ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk 13 gün içerisinde konjenital hipotiroidi tanısı konularak uygun dozda tedavi başlanan olgularda sağlıklı gruba göre nörogelişimsel fark olmadığı bildirilmiştir (110). LaFranchi ve arkadaşlarının literatürde 11 farklı çalışmanın verilerini analiz ettikleri çalışmalarında ilk 30 günde konjenital hipotiroidi tanısı alarak tedavi başlanan olguların ortalama IQ skorunun, 30 günden sonra konjenital hipotiroidi tanısı alarak tedavi başlanan olgulara kıyasla 15,7 puan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (141). Tarım ve arkadaşları tarama programı öncesi 1000 konjenital hipotiroidili olgunun verilerini değerlendirerek yaptıkları çalışmalarında ilk bir ayda konjenital hipotiroidi tanı oranının %3,1 kadar düşük olduğunu göstermişlerdir (103). Eren ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise tarama öncesi konjenital hipotiroidi ortalama tanı yaşı 292 gün, tarama programı sonrası 35,2 gün olarak belirlenmiştir (142). Tarama programı sonrası tanı zamanı anlamlı olarak daha erkene kaymakla birlikte birçok çalışmanın ortak sonucu asıl hedeflenen ilk iki hafta içerisinde tanı alma oranının hala çok düşük olduğu yönündedir.

Çalışmamızda venöz TSH düzeyi tüm grupta 42,2 ± 54,3 (1,53 - 150) µIU/mL, konjenital hipotiroidili grupta 71,05 ± 59,2 (2 - 150) µIU/ml, sağlıklı grupta 6,95 ± 4,49 (1,53 - 27,8) µIU/mL'ydi. Peltek Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama venöz TSH düzeyi konjenital hipotiroidili olgularda 55.2 ± 33.85 (10.7–150.0) µIU/mL'ydi (125). Kor ve arkadaşlarının çalışmasında venöz TSH düzeyi tüm grupta 15,89 ± 28,69 (0,74 - 100) µIU/mL, konjenital hipotiroidili grupta 67,26 ± 34,38 (10,7 - 100) µIU/ml, sağlıklı grupta 3,26 ± 1,09 (0,74 – 4,99) µIU/mL'ydi (126). Konjenital hipotiroidili grupta bizim çalışmamıza benzer düzeyler bulunmasına karşın, sağlıklı grubun ve tüm grubun ortalama venöz TSH düzeylerinin bizim çalışmamızdaki düzeylerden düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olgularda başvuruda ortalama sT_4 düzeyi 0,83 ± 0,35 (0,12 - 1,68) ng/dL'ydi ve 33 (%55) olgunun sT_4 düzeyi başvuruda düşük (< 0,9 ng/dL), 27 (%45) olgunun normaldi (> 0,9 ng/dL). Peltek Kendirci ve arkadaşlarının çalışmasında konjenital hipotiroidili olguların başvuruda ortalama sT_4 düzeyi 0,82 ± 0,42 (0,3–2,1) ng/dL'ydi ve çalışmamıza oldukça benzerdi. Kor ve arkadaşlarının çalışmasında ise konjenital hipotiroidili olguların sT_4 düzeyi ortalaması 0,61 (0 - 1,4) ng/dL'ydi (126). Kuşdal ve arkadaşlarının çalışmasında 0,69 ± 0,43 (0.08 - 1,7) ng/dL, Bezen ve arkadaşlarının çalışmasında 0,98 ± 0,32 ng/dl'ydi (131,132). Bezen ve arkadaşlarının çalışmasına topuk kanı taramasından yönlendirilen olgular dışında, uzamış sarılık nedeni ile araştırılırken tanı alan konjenital hipotiroidili olgular da dahil edilmişti (131). Çalışmalarda sT_4 düzeylerinin etyolojik dağılıma göre de farklılık gösterebileceği düşünüldü.

Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olgunun 19'unda (%36,5) konjenital hipotiroidiyi düşündüren bulgu ve iki olguda guatr (%3,8) saptanmıştı. En fazla görülen klinik bulgular; 19 olgunun 7'sinde (%36,8) kabızlık ve 6'sında (%31,5) uzamış sarılıktı. Daha az görülen klinik bulgular; olguların %15,7'inde (3/19) beslenme güçlüğü, %10,5'inde (2/19) letarji, %5,5'inde (1/19) umblikal herni

ve %5,5'inde (1/19) zayıf sesle ağlamaydı. Tarım ve Yordam'ın yaptığı çalışmada tarama programından önce 1964 ve 1989 yılları arasında konjenital hipotiroidili olguların hastaneye en sık başvuru nedenlerinin büyüme geriliği (%26,7) ve konuşma bozuklukları (%21,4) olduğu belirtilmiştir (103). Karamizadeh ve arkadaşlarının çalışmasında taramadan yönlendirilerek konjenital hipotiroidi tanısı alan olgulara en fazla eşlik eden klinik bulgunun %73 (31/43) oranla uzamış sarılık olduğu ve bir (%2,3) olguda guatr saptandığı bildirilmiştir (143). Özgelen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 2007 yılından sonra konjenital hipotiroidili olgularda hastaneye en sık başvuru nedeninin %57,1 oranla pozitif tarama testi ve %28,5 oranla uzamış sarılık olduğu bildirilmiştir (130).

Çalışmamızda başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların 6'sında (%11,53), izlemde tanı alan olguların 5'inde (%62,5) konjenital anomali mevcuttu. Tüm konjenital hipotiroidili olgularda anomali eşlik etme oranı %18,3 (11/60), kardiyak anomali eşlik etme oranı %11,6 (7/60) (%6,6 asd, %1,65 vsd, %1,65 ps, %1,65 pda+asd), down sendromu eşlik etme oranı %5'ti (3/60). Razavi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada taramadan yönlendirilerek konjenital hipotiroidi tanısı alan olgulara anomali eşlik etme oranı %19,1 (30/157), kardiyak anomali eşlik etme oranı %4,6 (7/157) (%1,9 asd, %1,3 vsd, %0,7 ps, %0,7 pda), down sendromu eşlik etme oranı %7,6 (12/157) olarak bildirilmiştir (144). Olivieri ve arkadaşlarının 1420 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında konjenital hipotiroidili olgulara konjenital anomali eşlik etme oranının %8,4 olduğu ve kardiyak anomalilerin çoğunluğu oluşturduğu belirtilmiştir (80). Chung-Yu Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise konjenital hipotiroidiye konjenital kalp hastalığı eşlik etme oranı %7,7 bulunmuştur (145). Atlanta'da 1979-1992 yılları arasında yapılan bir çalışmada, konjenital hipotiroidili olgularda down sendromu görülme oranı %3,44 olarak bulunmuş ve Down sendromlu olgularda normal popülasyona göre konjenital hipotiroidi riskinin 35 kat arttığı bildirilmiştir (83). Konjenital hipotiroidili olgulara anomali eşlik etme oranın yüksek olduğunun akılda tutulması, hastalara tam bir fizik muayene ve detaylı kardiyolojik muayene yapılarak kardiyak hastalıktan şüphelenilen olgularda ekokardiyografik değerlendirmenin yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olgularda ortalama spot idrar iyot düzeyi 3821,1 ± 3934 (160 - 13244) µg/L'ydi (29/52) ve olguların %31'inde (9/29) normal, %69'unda (20/29) yüksek saptanmıştı. Şimşek ve arkadaşlarının Batı Karadeniz illerinde taramadan yönlendirilerek konjenital hipotiroidi tanısı alan olguları değerlendirdikleri çalışmalarında spot idrar iyot düzeyi Bolu'da 77,8 ± 9,5 µg/L, Düzce'de 80,3 ± 8,2 µg/L, Zonguldak'ta 122,5 ± 10,8 µg/L saptanmıştı. Çalışmamıza kıyasla idrar iyot düzeyleri daha düşük saptanmakla birlikte, bu çalışmada eş zamanlı annelerin de idrar iyotu düzeyi ölçülmüş ve hastaların idrar iyot düzeyinin annelerin idrar iyot düzeyinin 4 katı kadar yüksek olduğu bulunmuştur (57). Literatürde normalde yenidoğanlarda idrar iyot düzeyinin erişkinlere ve okul çağı çocuklara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (146). Yaman ve arkadaşlarının sağlıklı 116 yenidoğan ile yaptıkları çalışmada olgularda ortalama idrar iyot düzeyi 279 µg/L saptanmış ve olguların %10,3'ünde (12/116) düşük, %28,5'inde (33/116) normal, %61,2'sinde (71/116) yüksek bulunmuştur. Olguların ortalama idrar iyot düzeyi annelerine göre yüksek olup, bu durumun sağlıklı olgularda dahi taramadan yanlış pozitif olarak çağrılmaya neden olabileceğine değinilmiştir (140). Çeşitli çalışmalarda iyot içerikli topikal antiseptik kullanımının idrar iyot düzeyini arttırdığı, tiroid fonksiyon testlerini bozduğu ve taramadan geri çağrılma oranını arttırdığı bildirilmektedir (140, 147). Çalışmamızda topikal iyot içerikli ansiseptik kullanımı konjenital hipotiroidili olguların %15,6'sında vardı. Şimşek ve arkadaşlarının çalışmasında da olgularda ve annelerinde lokal povidon-iyot çözeltisi kullanımının yüksek olduğu belirtilmiş, kullanım oranı sayısal olarak bildirilmemiştir (57). İrlanda'da yapılan bir çalışmada anne sütü ile beslenen yenidoğanlarda ortalama idrar iyot düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğuna dikkat çekilmiştir (148). Normal spontan vajinal yol ile doğumda pelvik bölgeye uygulanan povidon-iyot çözeltisi, sezaryen sırasında abdominal ve pelvik bölgeye uygulanan povidon-iyot çözeltisi öyküsü çalışmamızda tüm annelerde mevcuttu. Topikal iyot maruziyetinin ortalama idrar iyot düzeyinin yüksek saptanmasına neden olabileceği düşünüldü.

Başvuruda tanı alan 35 olgunun tiroglobulin düzeyi ölçülebildi. Bu olguların ortalama tiroglobulin düzeyi 236 ± 101,94 (16,1 - 300) ng/mL'ydi. Olguların hiçbirinde tiroglobulin düzeyi düşük saptanmadı. Beş (%14,3) olgunun tiroglobulin

düzeyi normal, 30 (%85,7) olgunun tiroglobulin düzeyi yüksekti. Karamizadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tiroglobulin düzeyi 42,59 ± 99,88 (0 - 476) ng/mL'ydi (143). Hatipoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tiroglobülin düzeyleri agenezi, hipoplazi, ektopi ve dishormonogenezde sırasıyla 3.07 ng/mL, 40.92 ng/mL, 33.1 ng/mL ve 499 ng/mL bulunmuştu (85). Çalışmamızda ortalama tiroglobulin düzeyinin yüksek olması, disgenezi dışı konjenital hipotiroidi oranının yüksek olmasıyla ilişkilendirildi.

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olgularda ortalama TRB-Ab düzeyi 0,66 ± 0,46 (0,02 - 2,04) IU/L'di ve 2 (%5,6) olguda sınırda pozitif, 2 (%5,6) olguda pozitifti. Mengreli ve arkadaşlarının 173 konjenital hipotiroidili olguyu değerlendirerek yaptıkları çalışmada TRB-Ab düzeyi tüm konjenital hipotiroidili olguların %5,8'inde, geçici konjenital hipotiroidili olguların %31,2'sinde, kalıcı konjenital hipotiroidili olguların %2,9'unda pozitif saptandı (149). Bona ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda TRB-Ab pozitifliği çalışmamıza benzer şekilde %5,5'ti (150). Bogner ve arkadaşlarının Almanya'da yaptıkları çalışmada ise konjenital hipotiroidili olgularda TRB-Ab pozitifliği %8,5 oranındaydı (151).

Başvuruda tanı alan 52 olgudan 49 olguya tiroid ultrasonografi, 23 olguya tiroid sintigrafi yapılabildi. Tiroid bezi ultrasonografisinde ortalama tiroid volümü 1,06 ± 0,95 (0 - 3,74) ml hesaplandı. Çalışmamızda olguların etyolojik dağılımı değerlendirildiğinde tiroid disgenezi oranı %33,3 (%2,08 agenezi, %2,08 ektopi, %29,1 hipoplazi) olarak belirlendi. Olguların %33,3'ünde hiperplazik tiroid bezi saptandı ve bu olgular dishormonogenez olarak değerlendirildi. Normal tiroid bezi saptanan %33,3'lük grubun ise geçici hipotiroidi ve olası dishormonogenez tanısı alabileceği düşünüldü. Karamizadeh ve arkadaşlarının İran'da 43 konjenital hipotiroidili olgu ile yaptıkları çalışmada etyolojik dağılım tiroid sintigrafisi ile değerlendirilmiş ve disgenezi oranı %30,3 (10 olguda hipoplazi, 2 olguda agenezi, 1 olguda ektopi), dishormonogenez oranı ise %23,3 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde literatüre kıyasla disgenezi oranı düşük, dishormonogenez oranı yüksekti ve İran'da akraba evliliğinin yaygın olmasının otozomal resesif geçişli gen defektleri nedeniyle dishormonogenez oranını arttırabileceği belirtildi (143). Çalışmamızda akraba evliliğinin etkisi

değerlendirildiğinde anne baba arasında akrabalık oranı disgenezili olgularda, normal tiroid bezi saptanan olgularda ve hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda farklı bulunmadı. Kor ve arkadaşlarının çalışmasında 233 konjenital hipotiroidili olgunun tümüne başvuruda tiroid ultrasonografi yapılmış; tiroid disgenezi oranının %28,2 (%24 hipoplazi, %4 agenezi) olduğu, ultrasonografinin %71 olguda normal, %0,4 olguda hiperplazik olduğu belirtilmiştir (126). Kuşdal ve arkadaşlarının çalışmasında etyolojik değerlendirme tiroid ultrasonografi ile yapılmış, ortalama tiroid volümü 1.26 ± 1.40 (0.31 - 6.20) ml hesaplanmış; tiroid disgenezi oranı %28,2 (%10,2 agenezi, %10,2 hipoplazi, %5,2 ektopi, %2,6 hemiagenezi) saptanmış ve geri kalan olguların tamamında tiroid ultrasonografisinin normal olduğu belirtilmiştir (132). Çalışmamızda disgenezi oranı Kor ve arkadaşları ve Kuşdal ve arkadaşlarının çalışmalarına benzerken, olası dishormonogenez oranı ise yüksek bulundu. Özgelen ve arkadaşlarının çalışmasında konjenital hipotiroidili olguların %83,7'sinde disgenezi (%51,7 hipoplazi, %21,7 agenezi, %10,3 ektopi), %10,3'ünde dishormonogenez saptanmıştır (130). Bu çalışmada etyolojik dağılımın sadece kalıcı konjenital hipotiroidili olgular arasında yapılmış olması disgenezi oranının yüksek saptanmasında neden olabilir. Bezen ve arkadaşlarının çalışmasında disgenezi oranı %52,2 (%34,8 hipoplazi, %17,4 ektopi), dishormonogenez oranı %47,8 olarak bulunmuş ve bu çalışmaya da sadece kalıcı konjenital hipotiroidili olgular dahil edilmiştir (131). Literatürde disgenezi oranının yüksek olduğu çalışmalar daha çok olmakla birlikte (151-153), yakın tarihli çalışmalarda çalışmamızla uyumlu olarak dishormonegenez oranında artış olduğu görülmektedir (131, 143). Olivieri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada konjenital hipotiroidili olgularda 1987 - 1998 yılları arasında disgenezi oranı %82, 1999 – 2006 yılları arasında disgenezi oranı %58 bulunmuş ve önceki döneme göre disgenezi oranında azalma olduğuna dikkat çekilmiştir. Çalışmanın ikinci döneminde normal ve hiperplazik tiroid bezi saptanma oranının ilk döneme kıyasla belirgin arttığı; ayrıca anne baba arasında akraba evliliği olan olgularda dishormonogenez oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (129). Çalışmamızda olası dishormonogenez oranının yüksek bulunması yakın tarihli çalışmalar ile uyumlu bulundu. Ancak bu konuda kesin oranın hastalar 3 yaşına gelip ilaç kesme denemesi yapılıp, kalıcı konjenital hipotiroidi tanısı kesinleşince verilebileceği kanaatine varıldı.

Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olguya ortalama 9,34 ± 3,64 (2,10 - 15,0) mcg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlanmıştı ve TSH düzeyi tedavi sonrası 11,02 ± 6,45 (4 - 30) günde, tanıda sT_4 düzeyi düşük olan 33 olgunun sT_4 düzeyi ise tedavi sonrası 9,03 ± 5,60 (3 - 30) günde normale döndü. Selva ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi sonrası tiroid fonksiyon testleri iki haftadan kısa sürede normale gelen konjenital hipotiroidili olguların bilişsel ve kognitif fonksiyonlarının; tiroid fonksiyon testleri tedavi sonrası iki haftadan uzun sürede normale gelen olgulara kıyasla daha iyi olduğu belirtilmiştir (111).

Çalışmamızda konjenital hipotiroidili olgularımız Avrupa Pediatrik Endokrin Topluluğu konjenital hipotiroidi tarama, tedavi ve izlem rehberininin önerdiği izlem aralıklarına uygun olarak kontrole çağrıldı ve serum TSH ve sT_4 düzeyleri ölçüldü. Büyüme ve gelişmenin değerlendirilmesi ve vücut ağırlığına uygun doz ayarlaması yapılabilmesi açısından antropometrik ölçümler alındı (98). İzlemde ortalama TSH düzeyinin başvuru ve birinci ay arasında önemli bir azalış gösterip ilerleyen aylarda yaşa göre normal aralıkta ve 5 µIU/mL'nin altında seyrettiği, ortalama sT_4 düzeyinde ikinci aya kadar artış olduğu ve sonrasında klavuzlara (108) uygun olarak yaşa göre normal aralığın üst yarısında (1.2 ile 1.4 ng/dL arasında) olduğu, LT4 dozunun ise izlemde anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Hastaların izlemlerine devam edilmekte olup, geçici-kalıcı hipotiroidi ayrımına gidilmek amaçlı üç yaşında tekrar değerlendirme planlandı.

Çalışmamızda Ulusal Tarama Programı'ndan yönlendirilen olgularda hipotiroidi tanı oranı %55 olup, ortalama her iki olgudan birinin konjenital hipotiroidi tanısı aldığı görüldü. Konjenital hipotiroidi tanısı alan olgularda ortalama tedavi başlama zamanı 22 gündü. Olguların %87'si birinci ayda tanı aldı. Tarama programının uygulanmasından önceki döneme kıyasla, tarama programının uygulanmasıyla konjenital hipotiroidi tanı ve tedavi başlama süreleri belirgin olarak azalmış olmakla birlikte, ideal zamana (<14 gün) henüz ulaşılamadığı görüldü. Konjenital hipotiroidili 16 olgu (%33,3) disgenezi tanısı aldı. Hiperplazi saptanarak olası dishormonogenez tanısı alan 16 olgu (%33,3) vardı. Normal tiroid bezi saptanan 16 olgunun büyük bir kısmının geçici hipotiroidi tanısı alacağı ancak bir kısmında tiroid dishormonogenez tanısı konulabileceği düşünülerek kesin

dishormonogenez oranı şu an için verilemedi. Bu konuda kesin oranın ancak hastalar üç yaşına gelip ilaç kesme denemesi yapıldığında verilebileceği kanaatine varıldı.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 109 olgunun 52'si (%47,7) başvuruda, 8'i (%7,3) izlemde olmak üzere 60'ı (%55) konjenital hipotiroidi tanısı aldı. Kırk dokuz (%44,9) olgunun tiroid fonksiyon testleri normaldi.
2. Ortalama doğum haftası tüm grupta 38,07 ± 2,30, konjenital hipotiroidili grupta 38,3 ± 1,65, sağlıklı grupta 37,6 ± 2,88 haftaydı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile almayan grupta doğum haftası benzerdi (p=0,215).
3. Tüm olguların 92'si (%84,4) term, 17'si (%15,6) pretermdi. Konjenital hipotiroidili olguların 51'i (%85) term, 9'u (%15) preterm, sağlıklı olguların ise 41'i (%83,7) term, 8'i (%16,3) pretermdi. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile almayan grupta term/preterm oranı benzerdi (p=0,850).
4. Tüm olguların 53'ü (%48,6) NSVY ile 56'sı (%51,4) C/S ile; konjenital hipotiroidili olguların 30'u (%50) NSVY ile 30'u (%50) C/S ile sağlıklı olguların ise 23'ü (%46) NSVY ile 26'sı (%54) C/S ile doğmuştu. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile almayan grupta NSVY veya C/S ile doğum oranı benzerdi (p=0,750).
5. Tüm olguların 49'u (%45) kız, 60'ı (%55) erkek; konjenital hipotiroidili olguların 29'u (%48,3) kız, 31'i (%51,7) erkek, sağlıklı olguların ise 20'si (%40,8) kız, 29'u (%59,2) erkekti. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile almayan grupta cinsiyet dağılımı benzerdi (p=0,433).
6. Tüm olguların ortalama doğum ağırlığı 3042,06 ± 593,2 gram; konjenital hipotiroidili olguların ortalama doğum ağırlığı 3064,3 ± 510,47 gram, sağlıklı olguların ortalama doğum ağırlığı 3014 ± 685 gramdı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan grup ile almayan grupta doğum ağırlığı benzerdi (p=0,751)
7. Topuk kanı tüm grupta 1 (%0,91) olguda 1 kez, 100 (%91,74) olguda 2 kez, 8 olguda (%7,33) 3 kez alınmıştı. Konjenital hipotiroidi tanısı alan 60 olgunun 58'inde (%96,66) topuk kanı 2 kez, 2'sinde (%3,33) 3 kez alınmıştı. Sağlıklı grupta ise 1 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 1 (%2), 2 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 42 (%85,71), 3 kez topuk kanı alınan olgu sayısı 6'ydı (%3,33). İki grupta topuk kanı alınma sayısı benzerdi (p=0,085).

8. Birinci tarama zamanı tüm grupta 1,97 ± 1,58 gün, konjenital hipotiroidili grupta 1,8 ± 1,39 gün, sağlıklı grupta 1,95 ± 1,79 gündü. İki grupta birinci tarama zamanı benzerdi (p=0,602).
9. Taramadan yönlendirilen 109 olgunun 34'ünde (%31,19) birinci tarama sonuçları yazılıydı. Bu 34 olguda birinci tarama TSH düzeyi 13,72 ± 17,41 mIU/ml'ydi. On beş konjenital hipotiroidili olguda birinci tarama TSH sonucu 12,89 ± 12,82 mIU/ml'ydi. On dokuz sağlıklı olguda birinci tarama TSH düzeyi 14,38 ± 20,6 mIU/ml'ydi. İki grupta birinci tarama TSH sonucu benzerdi (p=0,706).
10. İkinci tarama zamanı tüm grupta 8,5 ± 4,62 gün, konjenital hipotiroidili grupta 8,72 ± 4,95 gün, sağlıklı grupta 8,21 ± 4,22 gündü. İki grupta ikinci tarama zamanı benzerdi (p=0,602).
11. Taramadan yönlendirilen 109 olgunun 52'sinde ikinci tarama sonuçları yazılıydı. Bu 52 olguda ikinci tarama TSH düzeyi 27,2 ± 29,3 mIU/ml'ydi. Otuz konjenital hipotiroidili olguda ikinci tarama TSH sonucu 35,86 ± 30,48 mIU/ml'ydi. Yirmi iki sağlıklı olguda ikinci tarama TSH sonucu 15,53 ± 23,73 mIU/ml'ydi. İki grupta ikinci tarama TSH sonucu açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (p=0,003).
12. Üçüncü tarama zamanı tüm grupta 15,9 ± 5,43 gün, konjenital hipotiroidili grupta 17,25 ± 6,47 gün, sağlıklı grupta 14,42 ± 3,86 gündü. İki grupta üçüncü tarama zamanı benzerdi (p=0,397).
13. Üçüncü kez topuk kanı alınan 8 olgunun 5'inde üçüncü tarama TSH sonucu yazılıydı. Bu 5 olguda üçüncü tarama TSH sonucu 6,5 ± 5,98 mIU/ml'ydi. İki konjenital hipotiroidili olguda üçüncü tarama TSH sonucu 7,9 ± 10,6 mIU/ml'ydi. Üç sağlıklı olguda üçüncü tarama TSH sonucu 5,71 ± 3,46 mIU/ml'ydi. İki grupta üçüncü tarama TSH sonucu benzerdi (p=1,00).
14. Ailede tiroid hastalığı öyküsü konjenital hipotiroidili olguların %43,3'ünde (26/60), sağlıklı olguların %44,8'inde (22/49) pozitif bulundu. Annede tiroid hastalığı öyküsü konjenital hipotiroidili olguların %13,3'ünde (8/60), sağlıklı olguların %16,3'ünde (8/49) pozitifti. İki grupta ailede ve annede tiroid hastalığı öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,870) (p=0,920).

15. Ailede konjenital hipotiroidi öyküsü konjenital hipotiroidili olguların %11,2'sinde (7/60), sağlıklı olguların %10,2'inde (5/49) pozitif bulundu. İki grupta ailede konjenital hipotiroidi öyküsü açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1,00).
16. Akrabalık öyküsü konjenital hipotiroidili olguların %31,7'sinde (19/60), sağlıklı olguların %8,16'sında (4/49) pozitif bulundu. İki grup karşılaştırıldığında akrabalık oranının konjenital hipotiroidili grupta yüksek olduğu görüldü (p=0,004).
17. Annelerde iyot maruziyeti sorgulandığında; NSVY ile doğumda pelvik bölgeye uygulanan povidon-iyot çözeltisi, C/S sırasında abdominal ve pelvik bölgeye uygulanan povidon-iyot çözeltisi öyküsü dışında ek iyot maruziyeti saptanmadı.
18. Konjenital hipotiroidili olguların 11'inde (%15,6), sağlıklı olguların ise 6'sında (%12,2) iyot maruziyeti vardı. İki grupta iyot maruziyeti benzerdi (p=0,544).
19. Gebelikte annelerde iyotlu tuz kullanım oranı tüm grupta %77,1, konjenital hipotiroidi saptanan grupta %83,3, sağlıklı grupta %69,4'tü. İki grupta gebelikte annelerde iyotlu tuz kullanım oranı benzerdi (p=0,135).
20. Gebelikte annelerde vitamin kullanım oranı tüm grupta %83,5, konjenital hipotiroidili grupta %85, sağlıklı grupta 81,6'ydı. İki grupta gebelikte annelerde vitamin kullanım oranı benzerdi (p=0,832).
21. Gebelikte annelerde ilaç kullanım oranı tüm grupta %9,2, konjenital hipotiroidili grupta %6,7, sağlıklı grupta %12,2'ydi. İki grupta gebelikte annelerde ilaç kullanım oranı benzerdi (p=0,340).
22. Başvuruda ortalama yaş tüm grupta 27,47 ± 14,2 gün, konjenital hipotiroidili grupta 23,9 ± 13,01 gün, sağlıklı grupta 31,8 ± 14,4 gündü. İki grup karşılaştırıldığında konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların hastaneye başvuru zamanının istatistiksel anlamlı olarak daha erken olduğu görüldü (p<0,001).
23. Başvuruda ortalama vücut ağırlığı tüm grupta 3,96 ± 0,59 kg, konjenital hipotiroidili grupta 3,85 ± 0,8 kg, sağlıklı grupta 4,10 ± 0,92 kg'dı. İki grupta başvuruda vücut ağırlığı benzerdi (p=0,058).

24. Başvuruda ortalama boy tüm grupta 52,1 ± 2,42 cm, konjenital hipotiroidili grupta 51,5 ± 1,99 cm, sağlıklı grupta 52,9 ± 2,68 cm'ydi. İki grupta başvuruda boy benzerdi (p=0,052).
25. Başvuruda ortalama baş çevresi tüm grupta 36,3 ± 1,87 cm, konjenital hipotiroidili grupta 35,9 ± 1,66 cm, sağlıklı grupta 36,9 ± 1,99 cm'ydi. İki grupta baş çevresi benzerdi (p=0,053).
26. Başvuruda TSH düzeyi tüm grupta 42,2 ± 54,3 µIU/mL, konjenital hipotiroidili grupta 71,05±59,2 µIU/ml, sağlıklı grupta 6,95 ± 4,49 µIU/mL'ydi. İki grup karşılaştırıldığında konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların başvuruda TSH düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001).
27. Başvuruda ortalama sT_4 düzeyi tüm grupta 1,04 ± 0,37 ng/dL, konjenital hipotiroidili grupta 0,83 ± 0,35 ng/dL, sağlıklı grupta 1,30 ± 0,17 ng/dL'ydi. Konjenital hipotiroidili grupta 33 (%55) olgunun sT_4 düzeyi başvuruda düşük (< 0,9 ng/dL), 27 (%45) olgunun normaldi (> 0,9 ng/dL). Sağlıklı grupta tüm olguların başvuruda sT_4 düzeyi normaldi. İki grup karşılaştırıldığında konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların başvuruda sT_4 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p<0,001).
28. Başvuruda ortalama sT_3 düzeyi tüm grupta 3,79 ± 0,93 pg/mL, konjenital hipotiroidili grupta 3,44 ± 1,03 pg/mL, sağlıklı grupta 4,2 ± 0,56 pg/mL'ydi. İki grup karşılaştırıldığında konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların başvuruda sT_3 düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü (p=0,001).
29. Tüm konjenital hipotiroidili olgularda ortalama tanı alma yaşı 30,2 ± 24,8 (7-120) gün, başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 (%86,7) olguda ortalama tanı alma yaşı 22,13 ± 10,35 (7 – 53) gün, izlemde konjenital hipotiroidi tanısı alan 8 (%13,3) olguda ortalama tanı alma yaşı 82,62 ± 28,53 (45 – 120) gündü. Başvuruda tanı alan grupta 2 (%4) olgunun ilk 7 gün, 3 (%6) olgunun 8-14 günler arası, 40 (%76) olgunun 15-28 günler arası, 7 (%13) olgunun ise >28 günde tanı aldığı görüldü. İlk bir ay içerisinde tanı alma oranı %87'ydi.

30. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan olguların %36,5'inde (19/52) konjenital hipotiroidiyi düşündüren bulgu mevcuttu. İki (%10,5) olguda letarji, 3 (%16,78) olguda beslenme güçlüğü, 6 (%31,5) olguda kabızlık, 1 (%5,26) olguda kabızlık ve umblikal herni, 6 (%31,5) olguda uzamış sarılık, 1 (%5,26) olguda zayıf sesle ağlama mevcuttu. İzlemde tanı alan olguların hiçbirinde başvuruda konjenital hipotiroidiye ilişkin bulgu yoktu. Başvuruda ve izlemde tanı alan gruplar karşılaştırıldığında klinik bulgu varlığı başvuruda tanı alan grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksekti (p=0,047).
31. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların 2'sinde (%3,8) muayenede guatr saptandı. İzlemde tanı alan olguların hiçbirinde guatr yoktu.
32. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili olguların 6'sında (%11,53), izlemde tanı alan olguların 5'inde (%62,5) eşlik eden anomali mevcuttu. Tüm konjenital hipotiroidili olgulara anomali eşlik etme oranı %18,3 (11/60), kardiyak anomali eşlik etme oranı %11,6 (7/60) (%6,6 asd, %1,65 vsd, %1,65 ps, %1,65 pda+asd), down sendromu eşlik etme oranı %5'ti (3/60).
33. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 29 olgunun idrar iyot düzeyi 3821,1 ± 3934 µg/L'ydi. Dokuz (%31) olgunun idrar iyot düzeyi normal, 20 (%69) olgunun idrar iyot düzeyi yüksekti.
34. Başvuruda konjenital hipotirodi tanısı alan 35 olgunun tiroglobulin düzeyi 236 ± 101,94 ng/mL'ydi. Beş (%14,3) olgunun tiroglobulin düzeyi normal, 30 (%85,7) olgunun tiroglobulin düzeyi yüksekti.
35. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 36 olgunun TRB-Ab düzeyi 0,66 ± 0,46 IU/L'ydi. TRB-Ab düzeyi 32 (%88,8) olguda negatif, 2 (%5,6) olguda sınırda pozitif, 2 (%5,6) olguda pozitifti.
36. Başvuruda tanı alan 1 olguda (%2.08) agenezi, 1 olguda ektopi (%2.08), 14 olguda (%29.16) hipoplazi, 16 olguda (%33,3) normal tiroid bezi, 16 olguda (%33,3) hiperplazi saptandı. Disgenezi oranı %33,3 (16/48) bulundu. Tiroid bezinin hiperplazik olduğu 16 olgu (%33,3) dishormonogenez, tiroid bezinin normal olduğu 16 olgu (%33,3) geçici hipotiroidi ve olası dishormonogenez tanısı aldı.
37. Başvuruda tanı alan konjenital hipotiroidili 22 olguya hem ultrasonografi hem sintigrafi yapıldı. Ultrasonografide normal tiroid bezi olan 6 olgunun 2'sinde

normal aktivite tutulumu, 4'ünde artmış aktivite; ultrasonografide büyümüş tiroid bezi olan 11 olgunun 3'ünde normal aktivite, 8'inde artmış aktivite; ultrasonografide küçük tiroid bezi olan 3 olgunun 2'sinde artmış aktivite, 1'inde azalmış aktivite saptandı. Ultrasonografide agenezi saptanan 2 olgudan birinde sintigrafide aktivite saptanmayarak agenezi tanısı doğrulanırken, diğer olguda ektopik aktivite saptanarak ektopik tiroid bezi tanısı konuldu.

38. Tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 18,8 ± 10,33 gün, normal tiroid bezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 25,25 ± 12,54 gün, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda ortalama tanı zamanı 22,75 ± 8,1 gün bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında ortalama tanı zamanı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,103) (p=0,107) (p=0,182).
39. Tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda akrabalık oranı %41,2, normal tiroid bezi saptanan olgularda akrabalık oranı %25, hiperplazik tiroid bezi saptananan olgularda akrabalık oranı %25 bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında akrabalık oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,53) (p=0,53) (p=0,53).
40. Ortalama TSH düzeyi; tiroid ultrasonografide tiroid disgenezi saptanan olgularda 78,83 ± 60,1 (7,81 - 150) µIU/ml, tiroid bezi normal saptanan olgularda 75,44 ± 58,3 (12,5 - 150) µIU/mL, tiroid bezi hiperplazik saptanan olgularda 95,40 ± 59,67 (12,9 - 150) µIU/mL bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgularla, hiperplazik saptanan olgularla, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında TSH düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,78) (p=0,38) (p=0,49).
41. Ortalama sT_4 düzeyi; tiroid ultrasonografide tiroid disgenezi saptanan olgularda 0,82 ± 0,28 ng/dL (0,12 - 1,26), tiroid bezi normal saptanan olgularda 0,79 ± 0,35 ng/dL (0,33 - 1,68) ve tiroid bezi hiperplazik saptanan olgularda 0,61 ± 0,31 ng/dL (0,23 - 1,30) bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgularla, hiperplazik saptanan olgularla, normal ve

hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında sT_4 düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,22) (p=0,10) (p=0,13).

42. Ortalama tiroglobulin düzeyi; tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 203,47 ± 120 ng/mL, normal tiroid bezi saptanan olgularda 227,1 ± 105 ng/mL, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 293 ± 21 ng/mL bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında ortalama tiroglobülin düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,284) (p=0,357) (p=0,304).
43. Ortalama idrar iyot düzeyi; tiroid ultrasonografide disgenezi saptanan olgularda 5034,6 ± 47 µg/L, normal tiroid bezi saptanan olgularda 4337 ± 42 µg/L, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 2121 ± 2229 µg/L bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında ortalama idrar iyot düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,486) (p=0,557) (0,508).
44. Tiroid ultrasonografide ortalama tiroid bezi volümü; disgenezi saptanan olgularda 0,33 ± 0,21 ml, normal tiroid bezi saptanan olgularda 0,93 ± 0,18 ml, hiperplazik tiroid bezi saptanan olgularda 2,07 ± 0,77 ml bulundu. Disgenezili olgular, tiroid bezi normal saptanan olgular, hiperplazik saptanan olgular, normal ve hiperplazik saptanan olguların toplamıyla karşılaştırıldığında tiroid ultrasonografide ortalama tiroid bezi volümü anlamlı olarak disgenezili olgularda düşük bulundu (p<0,001) (p<0,001) (p<0,001)
45. Başvuruda konjenital hipotiroidi tanısı alan 52 olguya ortalama 9,34 ± 3,64 mcg/kg/gün dozunda LT4 tedavisi başlandı. TSH düzeyi tedaviden 11,02 ± 6,45 gün sonra, postnatal 33,83 ± 13,59 günde normale döndü. Tanıda sT_4 düzeyi düşük olan 33 olgunun sT_4 düzeyi tedaviden 9,03 ± 5,60 gün sonra, postnatal 31,4 ± 10,5 günde normale döndü.
46. Başvuruda tanı alan 52 konjenital hipotiroidili olgunun 44'ü 1. ay izlemini tamamladı. Birinci ayda olguların ortalama boyu 55,7 ± 2,87 cm, boy sds -0,06 ± 1,19, vücut ağırlığı 4,9 ± 0,87 kg, vücut ağırlığı sds 0,32 ± 0,7, baş

çevresi 38,1 ± 1,35 cm, baş çevresi sds -0,20 ± 0,85, TSH düzeyi 1,17 ± 2,0 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,73 ± 0,45 ng/dL, LT4 dozu 6,19 ± 3,01 mcg/kg/gün saptandı.

47. Başvuruda tanı alan 43 olgu 2. ay izlemini tamamladı. İkinci ayda olguların ortalama boyu 59,3 ± 2,42 cm, boy sds 0,01 ± 0,89, vücut ağırlığı 5,85 ± 1,22 kg, vücut ağırlığı sds 0,30 ± 0,86, baş çevresi 39,6 ± 1,22 cm, baş çevresi sds -0,22 ± 0,80, TSH düzeyi 0,84 ± 0,96 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,85 ± 1,06 ng/dL, LT4 dozu 4,39 ± 2,09 mcg/kg/gün saptandı.
48. Başvuruda tanı alan 38 olgu 3. ay izlemini tamamladı. Üçüncü ayda olguların ortalama boyu 61,91 ± 2,51 cm, boy sds -0,05 ± 0,84, vücut ağırlığı 6,82 ± 0,75 kg, vücut ağırlığı sds 0,38 ± 0,86, baş çevresi 40,7 ± 1,24 cm, baş çevresi sds -0,23 ± 0,83, TSH düzeyi 0,86 ± 1,30 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,57 ± 0,24 ng/dL, LT4 dozu 3,69 ± 1,57 mcg/kg/gün saptandı.
49. Başvuruda tanı alan 38 olgu 4. ay izlemini tamamladı. Dördüncü ayda olguların ortalama boyu 64,91 ± 2,55 cm, boy sds -0,002 ± 0,91, vücut ağırlığı 7,44 ± 0,74 kg, vücut ağırlığı sds 0,29 ± 0,71, baş çevresi 41,7 ± 1,28 cm, baş çevresi sds -0,23 ± 0,76, TSH düzeyi 1,12 ± 0,98 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,54 ± 0,43 ng/dL, LT4 dozu 3,13 ± 1,17 mcg/kg/gün saptandı.
50. Başvuruda tanı alan 37 olgu 5. ay izlemini tamamladı. Beşinci ayda olguların ortalama boyu 67,30 ± 2,42 cm, boy sds 0,01 ± 0,98, vücut ağırlığı 8,07 ± 0,95 kg, vücut ağırlığı sds 0,28 ± 0,85, baş çevresi 42,81 ± 1,46 cm, baş çevresi sds -0,32 ± 0,79, TSH düzeyi 1,40 ± 1,26 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,45 ± 0,25 ng/dL, LT4 dozu 2,45 ± 0,72 mcg/kg/gün saptandı.
51. Başvuruda tanı alan 35 olgu 6. ay izlemini tamamladı. Altıncı ayda olguların ortalama boyu 70,43 ± 3,04 cm, boy sds 0,11 ± 1,09, vücut ağırlığı 8,63 ± 1,12 kg, vücut ağırlığı sds 0,17 ± 0,89, baş çevresi 43,8 ± 1,76 cm, baş çevresi sds -0,32 ± 0,99, TSH düzeyi 2,47 ± 2,39 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,34 ± 0,18 ng/dL, LT4 dozu 2,26 ± 0,74 mcg/kg/gün saptandı.
52. Başvuruda tanı alan 29 olgu 1. yıl izlemini tamamladı. Birinci yılda olguların ortalama boyu 75,9 ± 2,92 cm, boy sds -0,03 ± 0,88, vücut ağırlığı 9,89 ± 1,44 kg, vücut ağırlığı sds 0,01 ± 1,04, baş çevresi 45,8 ± 2,0 cm, baş çevresi

sds -0,22 ± 0,92, TSH düzeyi 2,60 ± 2,51 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,34 ± 0,17 ng/dL, LT4 dozu 2,03 ± 0,82 mcg/kg/gün saptandı.

53. Başvuruda tanı alan 14 olgu 2. yıl izlemini tamamladı. İkinci yılda olguların ortalama boyu 86,1 ± 3,8 cm, boy sds -0,30 ± 0,94, vücut ağırlığı 12,77 ± 2,44 kg, vücut ağırlığı sds 0,11 ± 1,52, baş çevresi 48,0 ± 1,73 cm, baş çevresi sds 0,34 ± 1,14, TSH düzeyi 2,30 ± 1,08 µIU/mL, sT_4 düzeyi 1,35 ± 0,11 ng/dL, LT4 dozu 1,78 ± 0,80 mcg/kg/gün saptandı.
54. İzlemde ortalama TSH düzeyinin başvuru ve birinci ay arasında önemli bir azalış gösterip ilerleyen aylarda 5 µIU/mL'nin altında seyrettiği, ortalama sT_4 düzeyinde ikinci aya kadar artış olduğu ve sonra 1.2 ile 1.4 ng/dL arasında seyrettiği, LT4 dozunun ise izlemde azaldığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Mengreli C, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Magiakou MA, Christakopoulou I, Giannoulia-Karantana A, et al. Screening for congenital hypothyroidism: the significance of threshold limit in false-negative results. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(9):p.4283-90.
2. Mitchell ML, Hsu HW, Sahai I. The increased incidence of congenital hypothyroidism: fact or fancy? Clin Endocrinol (Oxf). 2011;75(6):p.806-10.
3. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van VG. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):p.2422-9.
4. Albert BB, Cutfield WS, Webster D, Carll J, Derraik JG, Jefferies C, et al. Etiology of increasing incidence of congenital hypothyroidism in New Zealand from 1993-2010. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(9):p.3155-60.
5. Braslavsky D, Méndez MV, Prieto L, Keselman A, Enacan R, Gruñeiro-Papendieck L, et al. Pilot Neonatal Screening Program for Central Congenital Hypothyroidism: Evidence of Significant Detection. Horm Res Paediatr. 2017;88(3-4):p.274-280.
6. Chiesa A, Prieto L, Mendez V, Papendieck P, Calcagno ML, Gruñeiro-Papendieck L. Prevalence and etiology of congenital hypothyroidism detected through an argentine neonatal screening program (1997-2010). Horm Res Paediatr. 2013;80(3):p.185-92.
7. Yordam N, Calikoglu AS, Hatun S, Kandemir N, Oguz H, Tezic T, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr.1995;154:614-616.
8. Mehran L, Khalili D, Yarahmadi S, Delshad H, Mehrabi Y, Amouzegar A, et al. Evaluation of the congenital hypothyroidism screening programme in Iran: a 3-year retrospective cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. Published Online First: 14 March 2018. doi:10.1136/archdischild-2017-313720
9. Yordam N, Ozon A. Neonatal thyroid screening: methods-efficiency-failures. Pediatr Endocrinol Rev. 2003;1 Suppl 2: p. 177-84.
10. Dilli D, Özbaş S, Acıcan D, Yamak N, Ertek M, Dilmen U, et al. Establishment and development of a national newborn screening programme for congenital hypothyroidism in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5(2):73-9.
11. Sadler TW (ed). Medical Embriology. Philedlphia: Wolter Kluwer, 2012: 274
12. Pintar J, Allerand C. Normal development of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Thyroid. 2000;2:7-19.
13. Di Lauro R, De Felice M. Thyroid gland: anatomy and development. Endocrinology Philadelphia: Saunders. 2001:1268-78.
14. Larsen PR DT, Schlumberger MJ, Hay ID. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds) Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. Williams' Textbook of Endocrinology (10th edition). 2003:331–73.
15. Gardner DGS, Greenspan D. Greenspan's basic & clinical endocrinology: McGraw-Hill Medical; 2007.
16. Physiology Arthur C Guyton. Textbook of Medical Physıology 7nd ed. Textbook of Medical Physiology WB Saunders Company, Philadelphia, 2001; Part III: 1291-301.
17. Sperling MA. Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book. 3th ed. Elsevier Health Sciences. 2008;p.227-35.
18. Dunn A, Pellitteri, PK. Thyroid physiology. Endocrine Surgery of the Head and Neck, New York, 2003:50.
19. Hall JE, Thyroid metabolic hormones, Guyton and Hall textbook of medical physiology, ed 12, Philadelphia: Saunders. 2011:Figure 76-2.

20. Larsen PR, Zavacki AM. Role of the Iodothyronine Deiodinases in the Physiology and Pathophysiology of Thyroid Hormone Action. Eur Thyroid J. 2013;1(4):232-242.

21. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr Rev. 2002;23:38–89.

22. Sperling MA. Sperling Pediatric Endocrinology Text-Book. 4th ed. Elsevier Health Sciences. 2012;p.190-2

23. Aydın M, Kara C, Yurdakök M (ed). Tiroid bezinin gelişimi ve işlevleri. Yurdakök Pediatri, Ankara: 2017; vol.22:p.4000.

24. Fisher DA, Dussault JH, Foley TP, Klein AH, LaFranchi SH, Larsen PR, et al. Screening for congenital hypothyroidism: results of screening one million North American infants. J Pediatr. 1979;94:700-5.

25. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. Pediatrics. 1979;63:180–191.

26. Rastogi MV, LaFranchi SH. Congenital hypothyroidism. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:p.17.

27. Castanet M, Polak M, Bonaïti-Pellié C, Lyonnet S, Czernichow P, Léger J. Nineteen years of national screening for congenital hypothyroidism: familial cases with thyroid dysgenesis suggest the involvement of genetic factors. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(5):p.2009-14.

28. Bubuteishvili L, Garel C, Czernichow P, Leger J. Thyroid abnormalities by ultrasonography in neonates with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2003;143(6):759–64.

29. Szczepanek-Parulska E, Zybek-Kocik A, Wartofsky L, Ruchala M. Hemiagenesis: Incidence, Clinical Significance, and Genetic Background. J Clin Endocrinol Metab. 2017. 102(9):p.3124-3137.

30. Szinnai G. Clinical genetics of congenital hypothyroidism. Endocr Dev. 2014. 26:p.60-78.

31. Dentice M, Cordeddu V, Rosica A, Ferrara AM, Santarpia L, Salvatore D, et al. Missense mutation in the transcription factor NKX2-5: a novel molecular event in the pathogenesis of thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(4):p. 1428-33.

32. de Filippis T, Marelli F, Nebbia G, Porazzi P, Corbetta S, Fugazzola L. JAG1 Loss-Of-Function Variations as a Novel Predisposing Event in the Pathogenesis of Congenital Thyroid Defects. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(3):p.861-70.

33. Senée V, Chelala C, Duchatelet S, Feng D, Blanc H, Cossec JC. Mutations in GLIS3 are responsible for a rare syndrome with neonatal diabetes mellitus and congenital hypothyroidism. Nat Genet. 2006;38(6):p.682-7.

34. Wassner AJ. Congenital Hypothyroidism. Clin Perinatol. 2018;45(1):p.1-18.

35. Kopp P, Solis-S JC. Thyroid hormone synthesis. Clinical Management of Thyroid Disease, ed. F. Wondisford and S. Radovick. 2009, Philadelphia: Elsevier Inc. 19-41.

36. Montanelli L, Agretti P, Marco Gd, Bagattini B, Ceccarelli C, Brozzi F. Congenital hypothyroidism and late-onset goiter: identification and characterization of a novel mutation in the sodium/iodide symporter of the proband and family members. Thyroid. 2009;19(12):p.1419-25.

37. Kopp P. Pendred's syndrome and genetic defects in thyroid hormone synthesis. Rev Endocr Metab Disord. 2000;1(1-2):p.109-21.

38. Gutnisky VJ, Moya CM, Rivolta CM, Domené S, Varela V, Toniolo JV, et al. Two distinct compound heterozygous constellations (R277X/IVS34-1G>C and R277X/R1511X) in the thyroglobulin (TG) gene in affected individuals of a Brazilian kindred with congenital goiter and defective TG synthesis. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2): p. 646-57.

39. Moreno JC, Bikker H, Kempers MJ, van Trotsenburg AS, Baas F, de Vijlder JJ, et al. Inactivating mutations in the gene for thyroid oxidase 2 (THOX2) and congenital hypothyroidism. N Engl J Med. 2002;347(2): p. 95-102.

40. Zheng X, Ma SG, Guo ML, Qiu YL, Yang LX. Compound Heterozygous Mutations in the DUOX2/DUOXA2 Genes Cause Congenital Hypothyroidism. Yonsei Med J. 2017;58(4):p.888-890.

41. Dumitrescu AM, Liao XH, Abdullah MS, Lado-Abeal J, Majed FA, Moeller LC, et al. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. Nat Genet. 2005;37(11):p.1247-52.

42. Moreno JC, Klootwijk W, van Toor H, Pinto G, D'Alessandro M, Lèger A, et al. Mutations in the iodotyrosine deiodinase gene and hypothyroidism. N Engl J Med. 2008;358(17):p.1811-8.

43. Biebermann H, Winkler F, Kleinau G. Genetic defects, thyroid growth and malfunctions of the TSHR in pediatric patients. Front Biosci (Landmark Ed), 2010;15:p.913-33.

44. Cassio A, Nicoletti A, Rizzello A, Zazzetta E, Bal M, Baldazzi L. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects, and treatment. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1: p.29-39.

45. Narumi S, Muroya K, Abe Y, Yasui M, Asakura Y, Adachi M, et al. TSHR mutations as a cause of congenital hypothyroidism in Japan: a population-based genetic epidemiology study. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):p.1317-23.

46. Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR, Miyahira RS, Sesser DE, LaFranchi SH. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism: Ten-year experience in The Northwest Regional Screening Program. J Pediatr. 1986;109(6):p.959-964.

47. Lanting CI, van Tijn DA, Loeber JG, Vulsma T, de Vijlder JJ, Verkerk PH. Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of the Use of the Thyroxine/Thyroxine-Binding Globulin Ratio to Detect Congenital Hypothyroidism of Thyroidal and Central Origin in a Neonatal Screening Program. Pediatrics. 2005;116(1):p. 168-73.

48. Van Tijn DA. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(6):p.3350-9.

49. Schoenmakers N, Alatzoglou KS, Chatterjee VK, Dattani MT. Recent advances in central congenital hypothyroidism. J Endocrinol. 2015;227(3):p.R51-71.

50. Nicholas AK, Jaleel S, Lyons G, Schoenmakers E, Dattani MT, Crowne E. Molecular spectrum of TSH β subunit gene defects in central hypothyroidism in the UK and Ireland. Clin Endocrinol (Oxf), 2017. 86(3): p. 410-418.

51. Gaudino R. Garel C, Czernichow P, Léger J. Proportion of various types of thyroid disorders among newborns with congenital hypothyroidism and normally located gland: a regional cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;62(4):p.444-8.

52. Sun Y, Bak B, Schoenmakers N, van Trotsenburg AS, Oostdijk W, Voshol P, et al. Loss-of-function mutations in IGSF1 cause an X-linked syndrome of central hypothyroidism and testicular enlargement. Nat Genet. 2012;44(12):p. 1375-81.

53. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. Transl Pediatr. 2017;6(4):p.349-358.

54. Sağlam H, Büyükuysal L, Köksal N, Ercan I, Tarim O. Increased incidence of congenital hypothyroidism due to iodine deficiency. Pediatr Int. 2007;49:76–79.

55. Tamam M, Adalet I, Bakir B, Türkmen C, Darendeliler F, Baş F, et al. Diagnostic spectrum of congenital hypothyroidism in Turkish children. Pediatr Int. 2009;51:464–468.

56. Kara C, Günindi F, Can Yılmaz G, Aydın M. Transient congenital hypothyroidism in Turkey: an analysis on frequency and natural course. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016;8170–179.

57. Simsek E, Karabay M, Kocabay K. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in West Black Sea area, Turkey. Int J Clin Pract. 2005;59:336–341.

58. Gönç EN, Alikaşifoğlu A, Cinaz P, Darendeliler F (ed). Temel Çocuk Endokrinoloji. İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri, 2013.

59. Korzeniewski SJ, Grigorescu V, Kleyn M, Young WI, Birbeck G, Todem D, et al. Transient hypothyroidism at 3-year follow-up among cases of congenital hypothyroidism detected by newborn screening. J Pediatr 2013;162:177-82.

60. Zakarija M, McKenzie J, Eidson M. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal antibodies to the thyrotropin receptor. J Clin Endocrinol Metab. 1990;70(5):p.1239-46.

61. Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE, Martino E. Effects of amiodarone administration during pregnancy on neonatal thyroid function and subsequent neurodevelopment. J Endocrinol Invest. 2001;24(2):p.116-30.

62. Lomenick JP, Jackson WA, Backeljauw PF. Amiodarone-induced neonatal hypothyroidism: a unique form of transient early-onset hypothyroidism. J Perinatol. 2004;24(6):p.397-9.

63. Connelly KJ, Boston BA, Pearce EN, Sesser D, Syder D, Braverman LE, et al. Congenital hypothyroidism caused by excess prenatal maternal iodine ingestion. J Pediatr. 2012;161(4):p.760-2.

64. Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, McCann M, Townsend JE, LeRoy AJ. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. AJR Am J Roentgenol. 2008;191(1):p. 268-71.

65. Thaker VV, Leung AM, Braverman LE, Brown RS, Levine B. Iodine-induced hypothyroidism in full-term infants with congenital heart disease: more common than currently appreciated? J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):p.3521-6.

66. Linder N, Sela B, German B, Davidovitch N, Kuint J, Hegesh J. Iodine and hypothyroidism in neonates with congenital heart disease. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1997;77(3):p.F239-40.

67. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich PW. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med. 2000;343(3):p.185-9.

68. Mouat F, Evans HM, Cutfield WS, Hofman PL, Jefferies C. Massive hepatic hemangioendothelioma and consumptive hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008.21(7):p.701-3.

69. Maruo Y, Takahashi H, Soeda I, Nishikura N, Matsui K, Ota Y. Transient congenital hypothyroidism caused by biallelic mutations of the dual oxidase 2 gene in Japanese patients detected by a neonatal screening program. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(11):p.4261-7.

70. Skordis N, Toumba M, Savva SC, Erakleous E, Topouzi M, Vogazianos M, et al. High prevalence of congenital hypothyroidism in the Greek Cypriot population: results of the neonatal screening program 1990-2000. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005;18(5):p.453-61.

71. Morreale de Escobar G. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. J Pediatr Endocrinol Metab. 14 Suppl 6:1453-62.

72. Nunez A, Bedregal P, Becerra C, Glob LF. Neurodevelopmental assessment of patients with congenital hypothyroidism. Rev Med Chil. 2017;145(12):1579-1587.

73. Manriquez OM, Nagel BL, Vivanco WX. Neurological evaluation in patients with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. Rev chil pediatr. 1998;69:56-9.

74. Bernal J, Guadaño-Ferraz A, Morte B. Perspectives in the study of thyroid hormone action on brain development and function. Thyroid. 2003;13(11):1005-12.

75. Chung HR, Shin CH, High Incidence of Thyroid Dysfunction in Preterm Infants. The Korean Academy of Medical Sciences. 2009;24:p.627-31.

76. Alm J, Hagenfeldt L, Larsson A, Lundberg K. Incidence of congenital hypothyroidism: retrospective study of neonatal laboratory screening versus clinical symptoms as indicators leading to diagnosis. Br Med J (Clin Res Ed). 1984;289(6453):p.1171-5.

77. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. N Engl J Med. 1989;321(1):p.13-6.

78. LaFranchi SH. Hypothyroidism. Pediatr Clin North Am. 1979 Feb;26(1):33–51.

79. Law WY. Bradley DM, Lazarus JH, John R, Gregory JW. Congenital hypothyroidism in Wales (1982-1993): demographic features, clinical presentation and effects on early neurodevelopment. Clin Endocrinol (Oxf). 1998;48(2):p.201-7.

80. Olivieri A, Stazi MA, Mastroiacovo P, Fazzini C, Medda E, Spagnolo A, et al. A population-based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with congenital hypothyroidism: data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism (1991-1998) J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(2):557–562.

81. Lichtenberger-Geslin L, Santos SD, Hassani Y, Ecosse E, Den-Abbeele TV, Leger J. Factors associated with hearing impairment in patients with congenital hypothyroidism treated since the neonatal period: a national population-based study. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(9):p.3644-52.

82. Kumar J, Gordillo R, Kaskel FJ, Druschel CM, Woroniecki RP. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2009;154(2):p.263-6.

83. Roberts HE, Moore CA, Fernhoff PM, Brown AL, Khoury MJ. Population study of congenital hypothyroidism and associated birth defects, Atlanta, 1979-1992. Am J Med Genet. 1997;71(1): p. 29-32.

84. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. Thyroid. 2000. 10(8): p. 693-5.

85. Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Mazıcıoğlu MM, Keskin M, Kendirci M. Serum thyroglobulin levels: a reliable parameter in determining the etiology of congenital hypothroidism. Turkish Journal of Family practice. 2009;13(3): p. 127-131.

86. Muir A, Daneman D, Daneman A, Ehrlich R. Thyroid scanning, ultrasound, and serum thyroglobulin in determining the origin of congenital hypothyroidism. Am J Dis Child. 1988; 142(2): p. 214-6.

87. Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, LaFranchi SH. Detecting Congenital Central Hypothyroidism by Newborn Screening: Difficulty in Distinguishing from Congenital Thyroxine-Binding Globulin Deficiency. Horm Res Paediatr. 2017;88(5):p.331-338.

88. Kurtoglu S, Akın L, Akın MA, Çoban D. Iodine overload and severe hypothyroidism in two neonates. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2009;1(6):p.275-7.

89. Gönç EN, Yordam N. Çocukluk ve Adölesanda Tiroid Hastalıkları. Günöz H, Öçal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. Ankara: Kalkan Matbaacılık 2003;261-360.

90. Niu DM, Hwang B, Tiu CM, Tsai LP, Yen JL, Lee NC. Contributions of bone maturation measurements to the differential diagnosis of neonatal transient hypothyroidism versus dyshormonogenetic congenital hypothyroidism. Acta Paediatr. 2004;93(10):p.1301-6.

91. Newland CJ, Swift PGF, Lamont AC. Congenital hypothyroidism-correlation between radiographic appearances of the knee epiphyses and biochemical data. Postgrad Med J. 1991;67(788):p.553-6.

92. Chanoine JP, Toppet V, Lagasse R, Spehl M, Delange F. Determination of thyroid volume by ultrasound from the neonatal period to late adolescence. Eur J Pediatr. 1991;150(6):p.395-9.

93. Kurtoglu S, Akcakus M, Kocaoglu C, Gunes T, Budak N, Atabek ME. Iodine status remains critical in mother and infant in Central Anatolia (Kayseri) of Turkey. Eur J Nutr. 2004;43(5):p.297-303.

94. Ohnishi H, Sato H, Noda H, Inomata H, Sasaki N. Color Doppler ultrasonography: diagnosis of ectopic thyroid gland in patients with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(11):p.5145-9.

95. Schoen EJ, Clapp W, To TT, Fireman BH. The key role of newborn thyroid scintigraphy with isotopic iodide (123I) in defining and managing congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2004. 114(6):p.e683-8.

96. Eugster EA, LeMay D, Zerin JM, Pescovitz OH. Definitive diagnosis in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2004;144(5):p.643-7.

97. Perry RJ, Maroo S, Maclennan AC, Jones JH, Donaldson MD. Combined ultrasound and isotope scanning is more informative in the diagnosis of congenital hypothyroidism than single scanning. Arch Dis Child. 2006;91(12): p.972-6.

98. Léger J, Olivieri A, Donaldson MD, Torresani T, Krude H, van Vliet G, et al. European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Guidelines on Screening, Diagnosis, and Management of Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(2):363-384.

99. Chelimsky G, Davis ID, Kliegman RM. Neonatal hyponatremia associated with congenital hypothyroidism. Clin Pediatr (Phila). 1997;36(3): p. 177-80.

100. Kurtoglu S, Tutuş A, Aydın K, Genç E, Çksen H. Persistent neonatal hypoglycemia: an unusual finding of congenital hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 1998;11(2): p. 277-9.

101. Klein AH, Agustin AV, Foley TP Jr. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet. 1974;2:77–79.

102. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84:4332–4334.

103. Tarim OF, Yordam N. Congenital hypothyroidism in Turkey: a retrospective evaluation of 1000 cases. The Turk J Pediatr. 1992;34:197–202.

104. Caylan N, Tezel B, Ozbas S, Sahin N, Aydin S, Acican D, et al. Neonatal thyroid-stimulating hormone screening as a monitoring tool for iodine deficiency in Turkey. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2016. 8 187–191.

105. Cinaz P, Yesilkaya E, Acar D, Bideci A, Camurdan O, Ayvali E. Evaluation of a neonatal congenital hypothyroidism Screening. J Ist Faculty Med. 2008;78:83–83.

106. Büyükgebiz A. Newborn Screening for Congenital Hypothyroidism. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006;1291-8.

107. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. Pediatrics. 2006;117:2290-303.

108. American Academy of Pediatrics, Rose SR, Section on Endocrinology and Committee on genetics, American Thyroid Association, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothroidism. Pediatrics. 2006; 117:2290.

109. Klein AH, Agustin AV, Foley TP, Jr. Successful laboratory screening for congenital hypothyroidism. Lancet. 1974;2:77–79

110. Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Wiersma D, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothroidism. J Pediatr. 2000;136(3):292-7.

111. Selva KA, Harper A, Downs A, Blasco PA, Lafranchi SH. Neurodevelopmental outcomes in congenital hypothyroidism; comparison of initial T4 dose and time to reach target T_4 and TSH. J Pediatr. 2005;147(6):775-80.

112. Chorazy PA, Himelhoch S, Hoopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of literature. Pediatrics. 1995;96(1 Pt 1):148-50.

113. Alvares M, Iglesias FC, Rodiriguez SA. Episodes of overtreatment during the first six months in children with congenital hypothyroidism and their relationship with sustained attention and inhibitory control at school age. Horm Res Pediatr. 2010;74(2):114-20

114. Bongers-Schokking JJ, Resing WC, de Rijke YB. Cognitive development in congenital hypothyrodism: is overtreatment a greater threat than undertreatmen? J Clin Endrocrinol Metab. 2013;98(11):4499-506.

115. Buluş AD, Andıran N. Çocuk ve Adölesanlarda Tiroid Hastalıkları. Türkiye Klinikleri. 2015;6(5):48-53.

116. Rabbiosi S, Vigone MC, Cortinovis F, Zamproni I, Fugazzola L, Persani L. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: anlaysis of clinical and biochemical fetures at diagnosis and after re-evaluation. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):1395-402.

117. Derksen-Lubsen G, Verkerk PH. Neuropsychologic development in early treated congenital hypothyroidism: analysis of literature data. Pediatric Res. 1996;39:561.

118. Rovet JF, Ehrlich RM, Sorbara DL. Neurodevelopment in infants and preschool children with congenital hypothyrodism: etiological and treatment factors affecting outcome. J pediatr Psychol. 1992;17:187.

119. Rovet JF. Congenital Hypothroidism: long term outcome. Thyroid. 1999;9(7):741-8

120. Simoneau-Roy J, Marti S, Deal C, Huot C, Robaey P, Van Vliet G. Cognition and behavior at school entry in children with congenital hypothyroidism treated early with high-dose levothyroxine. J Pediatr. 2004;144(6):747-52.

121. Bongers-Schokking JJ, de Muinck Keizer-Schrama SM. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on mental, psychomotor, and behavioral Congenital Hypothyroidism 17 development in children with congenital hypothyroidism. J Pediatr. 2005;147(6): 768-74. 79.

122. Leger J. Congenital hypothyroidism: a clinical update of long-term outcome in young adults. Eur J Endocrinol 2015;172(2):R67-77.

123. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008;51(1):1-14.

124. Köksal N, Aktürk B, Sağlam H, Yazıcı Z, Çetinkaya M. Reference values for neonatal thyroid volumes in a moderately-iodine deficient area. J Endocrinol Invest. 2008;31:642-646.

125. Peltek Kendirci HN, Aycan Z, Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S. The evaluation of transient hypothyroidism in patients diagnosed with congenital hypothyroidism. Turk J Med Sci. 2015;45:745–50.

126. Kor Y, Kor D, Current status of the congenital hypothyroidism neonatal screening program in Adana Province, Turkey. J Pediatr Endocrinol Metab. 2018; 31(6): 619–624.

127. LaFranchi SH, Murphey WH, Foley TP Jr, Larsen PR, Buist NR. Neonatal hypothyroidism detected by the Northwest Regional Screening Program. Pediatrics. 1979;63:180-191.

128. Connelly JF, Coakley JC, Gold H, Francis I, Mathur KS, Rickards AL, et al. Newborn screening for congenital hypothyroidism, Victoria, Australia, 1977-1997. Part 1: The screening programme, demography, baseline perinatal data and diagnostic classification. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14:1597–610.

129. Olivieri A, Fazzini C, Medda E, Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. Horm Res Paediatr. 2015;83(2):p.86-93.

130. Ozgelen S, Nijat Bas V, Cetinkaya S, Aycan Z. What has national screening program changed in cases with congenital hypothyroidism? Iran J Pediatr. 2014;24(3):255–60

131. Bezen D, Dilek E, Torun N, Tütüncüler F. Etiological evaluation of primary congenital hypothyrodism cases. Türk Pediatri Arşivi. 2017; 52(2): 85–91.

132. Kuşdal Y, Yeşiltepe GM, Özsu E, Çizmecioğlu FM, Hatun Ş. Congenital hypothyroidism screening program in Turkey: a local evaluation. Turkish J Pediatr. 2012;54:590–5.

133. Baysal BT, Baysal B, Genel F, Erdur B, Ozbek E, Demir K. et al. Neurodevelopmental Outcome of Children with Congenital Hypothyroidism Diagnosed in a National Screening Program in Turkey. Indian Pediatr. 2017. 15;54(5):381-384.

134. Khammarnia M. Siakhulak FR, Ansari H, Peyvand M. Risk factors associated with congenital hypothyroidism: a case-control study in southeast Iran. Electron Physician. 2018 Feb; 10(2): 6286–6291.

135. Hashemipour M, Ghasemi M, Hovsepian S, Heiydari K, Sajadi A, Hadian R, et al. Prevalence of permanent congenital hypothyroidism in isfahan-iran. Int J Prev Med. 2013;4(12):1365–70.

136. Dorreh F, Chaijan PY, Javaheri J, Zeinalzadeh AH. Epidemiology of congenital hypothyroidism in Markazi Province, Iran. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2014;6:105-10. 10.4274/jcrpe.1287

137. Korada SM, Pearce M, Ward Platt MP, Avis M, Turner S, Wastell. Difficulties in selecting an appropriate neonatal TSH screening threshold. Arch Dis Child. 2010;95:169–73.

138. Loeber JG. Neonatal screening in Europe: the situation in 2004. J Inherit Metab Dis. 2007;30:430–8.

139. Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, Calebiro D, Passoni A, Vigone MC. A 7-year experience with low blood TSH cut off levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). Clin Endocrinol (Oxf). 2009;71:739–45.

140. Yaman AK, Demirel F, Ermiş B, Pişkin IE. Maternal and neonatal urinary iodine status and its effect on neonatal TSH levels in a mildly iodine-deficient area. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5:90–94.

141. LaFranchi SH, Austin J. How should we be treating children with congenital hypothyroidism? J Pediatr Endocrinol. 2007;20:559–78.

142. Eren E, Sağlam H, Zengin A, Gül Y, Papatya-Çakır ED. Konjenital Hipotiroidili Olguların Değerlendirilmesi: Ulusal Tarama Programının Etkisi. J Curr Pediatr. 2011;9:28–33.

143. Karamizadeh Z, Saneifard H, Amirhakimi G, Karamifar H, Alavi M. Evaluation of congenital hypothyroidism in fars province, iran. Iran J Pediatr. 2012;22(1):107–12.

144. Razavi Z, Yavarikia A, Torabian S. Congenital anomalies in infant with congenital hypothyroidism. Oman Med J. 2012;27(5):364–7.

145. Chen CY, Lee KT, Lee CT, Lai WT, Huang YB. Epidemiology and clinical characteristics of congenital hypothyroidism in an Asian population: a nationwide population-based study. J Epidemiol. 2013;23(2):85–94.

146. Delange F. The disorders induced by iodine deficiency. Thyroid. 1994; 4: 107–28.

147. Brown RS, Bloomfield S, Bednarek FJ, Mitchell ML, Braverman LE. Routine skin cleansing with povidone-iodine is not a common cause of transient neonatal hypothyroidism in North America: a prospective controlled study. Thyroid. 1997; 7: 395–400.

148. Smyth PP, Hetherton AMT, Smith DF, Radcliff M, O'Herlihy C. Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82: 2840–3.

149. Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, Vagenakis AG, Dacou-Voutetakis C. Transient congenital hypothyroidism due to maternal autoimmune thyroid disease. Hormones (Athens). 2003;2:113–9.

150. Bona G, Chiovato L, Campra D, Paniccia P, Zaffaroni M, Costa L, et al. Thyroid autommunity: Really an important cause of sporadic congenital hypothyroidism? Panminerva Med. 1991;33:145–51.

151. Bogner U, Gruters A, Sigle B, Helge H, Dcheusener H. Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. J Clin Endocrinal Metab. 1989;68:671–5.

152. Hapfner S, Koehler N, Höpfner B, Rauterberg EW. Neonatal screening for congenital hypothyroidism in Germany. The development of concerned children in retrospect analysis using the federal state “Hessen”. Clin Padiatr. 2007;219(4):206–11.

153. Panamonta O, Tuksapun S, Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Kirdpon W, Loapaiboon M. Newborn screening for congenital hypothyroidism in Khon Kean university hospital. J Med Assoc Thai. 2003;86(10):932–9.

EK 1. HASTA BİLGİ FORMU

TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN KONJENİTAL HİPOTİROİDİLİ OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

- Hasta Adı Soyadı:
- Dosya no:
- Adres:
- Tel:
- Başvurduğu gün:
- Kaç kez tarama yapıldı:

  Taramanın yapıldığı gün:

  1.taramada TSH:

  Taramanın yapıldığı gün:

  2.taramada TSH:
- Doğum: Term/Preterm (….hafta)
- Doğum ağırlığı:
- Doğum şekli:
- Ailede tiroid hastalığı:
- Annede tiroid hastalığı:
- Anne baba akrabalık:
- Ailede konjenital hipotiroidi hikayesi:
- Annede iyot maruziyeti var mı ve nasıl:
- Bebekte iyot maruziyeti var mı ve nasıl:
- Gebelikte iyotlu mu iyotsuz mu tuz kullanıldı?:
- Gebelikte vitamin kullanıldı mı?:
- Gebelikte iyot takviyesi yapıldı mı?:
- Gebelikte annenin iyotlu expektoran veya amiadaron kullanımı veya diğer ilaç kullanımları var mı?:
- Başvurduğu gün kaç günlük olduğu:
- Başvurduğu gün va:
- Başvurduğu gün boy:
- Başvurduğu gün bç:
- Başvuruda tsh:
- Başvuruda st4:
- Başvuruda st3:
- Hipotiroidi tanısı konulduğunda kaç günlük olduğu:
- Hipotiroidi tanısı konulduğunda boy:
- Hipotiroidi tanısı konulduğunda va:
- Hipotiroidi tanısı konulduğunda bç:
- Hipotiroidiye ait klinik bulgu var mı?

  1. Letarji / inaktivite / hipotoni
  2. Beslenme güçlüğü / beslenirken uykuya dalm

3. Burun tıkanıklığı / kaba cilt
4. Hipotermi / kutis marmoratus
5. Kabızlık / karında distansiyon / göbek fıtığı
6. Galaktore / zayıf sesle ağlama
7. Uzamış sarılık

- Guatr: var yok
- Eşlik eden anomali: var yok
- Hipotirodi tanısı konuşduğunda idrar iyot düzeyi/kre düzeyi:
- Hipotirodi tanısı konulduğunda Trap:
- Hipotirodi tanısı konulduğunda hTg:
- Hipotirodi tanısı konulduğunda diz grafisi:
- Tiroid sintigrafisi ne zaman:

  Lt4 başlanmadan yapıldı
  Lt4 başladıktan …… gün sonra yapıldı
- Tiorid sintigrafisi Tc veya I ile yapıldı
- Tiroid sintigrafi sonucu:
- Tiroid usg sonucu:
- Lt4 tedavi başlama günü:
- Lt4 tedavi başlama dozu:

EK 2. HASTA İZLEM FORMU

	Tanı	15.gün	1. ay	2. ay	3. ay	4. ay	5. ay	6. ay
TY								
boy/boy per.								
boy sds								
va/va per.								
va sds								
bç/bç per.								
vkı/vkı sds								
vkı sds								
LT4 (mcg/kg/gün)								
yan etki								
sT_4								
TSH								

	15. ay	18. ay	21. ay	24. ay	27. ay	30. ay	33. ay	36. ay
TY								
boy/boy per.								
boy sds								
va/va per.								
va sds								
bç/bç per.								
vkı/vkı sds								
vkı sds								
LT4 (mcg/kg/gün)								
yan etki								
sT_4								
TSH								

EK 3. ETİK KURUL ONAM FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ULUSAL TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN OLGULARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANI ORANI VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGULARDA ETYOLOJİK DAGİLIM VE TEDAVİ ALTINDA İZLEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-19)
	AÇIK ADRESİ:	T.C. Sağlık Bakanlığı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Talatpaşa Bulvarı Samanpazarı/ANKARA
	TELEFON	0 312 306 56 85
	FAKS	0 312 312 50 69
	E-POSTA	etk_kurul@yahoo.com.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zehra AYCAN Doç. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Pediatrik Endokrinoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	ULUSAL TARAMA PROGRAMINDAN YÖNLENDİRİLEN OLGULARDA KONJENİTAL HİPOTİROİDİ TANI ORANI VE KONJENİTAL HİPOTİROİDİ OLGULARDA ETYOLOJİK DAĞILIM VE TEDAVİ ALTINDA İZLEMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	
KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 45 /2015	**Tarih:** 29.09.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu Son Versiyonu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Sema ZERGEROGLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Av. Murat CANGÜL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Eyüp HORASANLI	Anesteziyoloji	Keçiören EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Fırat HARDALAÇ	Biomedikal	Gazi Üni. Müh. Fak. Elek. Elektronik	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yük. Müh. Fatih DULKAN	Metalurji Müh.	Sanayi Bakanlığı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. M. Ali BUMİN	Halk Sağlığı	Gazi Üniv. Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Uzm. Dr. Ece GÜL İBRİŞİM	Biyokimya	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ömer ERDEVE	Neonatoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. H. Zafer GÜNEY	Farmakoloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Tarkan KARAKAN	Gastroenteroloji	Gazi Üni. Tıp Fak	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Elif Gül YAPAR EYİ	Kadın Doğum Hast.	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sema ZERGEROGLU	Patoloji	Zekai Tahir Burak EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **Doç. Dr. Sema ZERGEROĞLU**
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı- Soyadı: Zeynep Donbaloğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Batman, 28.04.1989

Uyruğu: T.C.

Medeni Durumu: Evli

Askerlik Durumu:-

İletişim Adresi ve telefonu: zeynep@basci.org , +905303051455

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

2015-2018 yılları arasında; Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimi

2007-2014 yılları arasında; Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesinde tıp eğitimi

2003-2007 yılları arasında; Batman Fen Lisesi'nde lise eğitimi

1999-2003 yılları arasında; Batman Fatih İlköğretim Okulu'nda 2-8. yıl ilköğretim eğitimi

1998-1999 yılları arasında; Batman Petrol İlköğretim Okulu'nda 1. yıl ilköğretim eğitimi

III- Ünvanları

2013 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun olarak Tıp doktoru ünvanı

IV- Mesleki Deneyimi

2014 yılında Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde pratisyen hekim

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluş

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

VIII- Diğer Bilgiler

03.03.2016-04.03.2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi tarafından Adana'da gerçekleştirilen 13. Bahar Pediatri Günleri

12.05.2017-14.05.2017 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi tarafından Kocaeli Kartepe'de Tıpta Uzmanlık Eğitimi kapsamında gerçekleştirilen; Tez, Bilimsel Araştırma, Tez Danışmanlığı Kursu ve Tıpta Uzmanlık Eğitimi Eğitici Kursu

06.11.2017-08.11.2017 tarihleri arasında Ankara ilinde Çocuk ve Ergen Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından gerçekleştirilen Neonatal Resusitasyon Kursu